

Sub redactia
Prof dr VALERIU POPESCU

ANEMILE hipocrome la sugar si copil

ALEXANDRIA 1985



MD Popescu

Sub redacția: Prof. dr. Valeriu Popescu

ANEMIILE HIPOCROME LA SUGAR ȘI COPIL

AUTORI:

Prof. dr. VALERIU POPESCU, dr. DIMITRIE DRAGOMIR, dr. CONSTANTIN ARION, dr. EMIL CĂPRARU, dr. LAILA DUMBRAVĂ —
Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „23 August“, București.
Dr. MELANY CIUBOTARU, dr. FLORIN ANDREESCU — Secția de
Pediatrie a Spitalului Județean Alexandria

EDITURA MEDICALĂ, București, 1985

ANEMIILE HIPOCROME LA SUGAR SI COPIL

Au mai colaborat :

Dr. DOINA OȘANU

Dr. MARIANA CHIRIACESCU

Dr. DOINA BALĂȘOIU

Dr. LELIA PAVELESCU

Dr. RADU BREJBEANU

Dr. LILIANA BAIA

Dr. CRISTINA NICOARA

Dr. TITA DOBRE

Dr. DOINA KRAUTGARTNER

Coperta :

Arhitect GH. BALĂȘOIU

EDITURA MEDICALA, București, 1982

Tabla de materii

	Pag
Cuvînt înainte	7
Lista de abrevieri	9
1. ERITROCITUL	11
1.1. Eritropoeza	11
1.1.1. Dinamica eritropoezei	19
1.1.2. Reglarea eritropoezei	20
1.2. Eritrocitul adult	20
1.2.1. Numărul eritrocitelor și variațiile lor în raport cu vîrsta	20
1.2.2. Caracterele morfologice	22
1.2.3. Proprietățile fizico-chimice	22
1.3. Hemoglobinosinteza	24
1.3.1. Factorii care intervin în hemoglobinosinteza	24
1.3.1.1. Fierul	24
1.3.1.1.1. Compartimentele fierului	24
1.3.1.1.2. Absorbția fierului	25
1.3.1.1.3. Transportul fierului	26
1.3.1.1.4. Depozitele de fier din organism	29
1.3.1.1.5. Utilizarea fierului	29
1.3.1.1.6. Eliminarea fierului	31
1.3.1.1.7. Transportul materno-fetal al fierului	31
1.3.1.1.8. Conținutul în fier al fătului și nou-născutului	34
1.3.1.1.9. Relația dintre cantitatea de fier maternă și cea fătului	36
1.3.1.2. Vitamina B ₁₂	37
1.3.1.3. Acizii folici	40
1.3.2. Biosinteza hemoglobinei	41
1.3.2.1. Biosinteza hemului	41
1.3.2.2. Biosinteza globinei	43
1.3.2.3. Cuplarea hemului cu globina	43
1.3.2.4. Compoziția chimică și structura moleculei de Hb	43
1.3.2.5. Tipuri de hemoglobine normale și patologice	44
1.4. Alte sisteme enzimactice ale eritrocitului	46
2. ANEMIILE HIPOCROME	48
2.1. Clasificarea anemiilor	48
2.2. Investigarea bolnavului anemic	51
2.2.1. Simptomatologia care determină prezentarea bolnavului la medic	51
2.2.2. Suspiciunea clinică de anemie	52

	Pag.
2.2.3. Etapele diagnosticului de laborator al unei anemii	53
2.2.3.1. Confirmarea de laborator a suspiciunii clinice de anemie	54
2.2.3.2. Stabilirea situației în ce măsură anemia este o manifestare patologică la nivelul liniei eritroblastice sau interesează și seria granulocitară sau trombocitară	54
2.2.3.3. Stabilirea mecanismului de producere a anemiei	55
2.2.3.4. Stabilirea diagnosticului etiologic	56
2.2.3.5. Utilizarea de studii specifice pentru confirmarea diagnosticului etiologic al unei anemii	59
2.2.4. Algoritmul diagnostic în anemii	59
3. ANEMIILE HIPOCROME HIPOSIDEREMICE	61
3.1. Anemiile hipocrome hiposideremice prin carență de aport	65
3.1.1. Importanța problemei	65
3.1.1.1. Date epidemiologice	65
3.1.1.2. Aspecte practice de diagnostic, terapie și profilaxie a carenței de fier	65
3.1.2. Etiologie	67
3.1.2.1. Insuficiența rezervelor marțiale la naștere	69
3.1.2.2. Carența marțială de aport	70
3.1.2.3. Malabsorbția intestinală a fierului	71
3.1.2.4. Necesități crescute	72
3.1.3. Tablou clinic	72
3.1.4. Date de laborator	77
3.1.4.1. Examenul hematologic	77
3.1.4.2. Tablou biochimic	80
3.1.4.3. Alte anomalii biologice	85
3.1.5. Forme clinice	86
3.1.5.1. Formele fruste	86
3.1.5.2. Hipocromia relativă din cardiopatiile congenitale cianogene	87
3.1.5.3. Anemia hipocromă cu hipocupremie a sugarului	87
3.1.5.4. Anemia cu mielemie a sugarului rahitic (sindromul von Jaksch-Hayem-Luzet)	90
3.1.5.5. Anemia hipocromă prin carență marțială de aport a copilului mare	91
3.1.6. Diagnostic pozitiv și diferențial	92
3.1.6.1. Criterii de diagnostic pozitiv	92
3.1.6.2. Etapele diagnosticului în cazul unei anemii hipocrome	94
3.1.6.3. Diagnostic diferențial	95
3.1.6.4. Diagnostic etiologic	96
3.1.7. Profilaxie	97
3.1.7.1. Principiile raționale ale profilaxiei	97
3.1.7.2. Principiile practice ale profilaxiei anemiei hipocrome hiposideremice prin carență marțială	99
3.1.7.3. Argumente experimentale în sprijinul profilaxiei raționale cu fier la sugarul și copilul mic	101
3.1.7.4. Conținutul în fier al principalelor alimente utilizate în alimentația sugarului și copilului	105
3.1.8. Tratament	105
3.1.8.1. Corectarea deficiențelor nutriționale ale dietei	105
3.1.8.2. Tratamentul medicamentos cu fier (terapia marțială)	106
3.1.8.3. Transfuziile de sânge	110
3.1.8.4. Situații particulare ale feroterapiei în anemiile hipocrome hiposideremice carentiale	111
3.1.8.5. Preparare comerciale de fier disponibile în R.S.R.	112
3.1.8.6. Măsuri adjuvante de tratament	112
3.1.9. Evoluție	112
3.1.9.1. Evoluția sub tratament	114
3.1.9.2. Evoluția în absența tratamentului	116
3.1.10. Complicații	118
3.1.10.1. Complicațiile infecțioase	118
3.1.10.2. Complicațiile neinfecțioase	118
3.2. Anemiile hipocrome hiposideremice prin deperdiție cronică de sânge	120



	Pag.
3.2.1. Etiologie	120
3.2.2. Patogenie	124
3.2.3. Tablou clinic, hematologic și biochimic	124
3.2.4. Explorări în scop etiologic	125
3.2.5. Tratament	126
3.2.5.1. Principii generale	126
3.2.5.2. Aspecte practice ale terapiei	127
3.2.5.2.1. Utilizarea transfuziilor de singe	127
3.2.5.2.2. Tratamentul etiologic	127
3.2.5.2.3. Tratamentul marțial	127
3.3. Anemii hipocrome prin deturnare marțială	127
3.3.1. Blocarea fierului în sistemul reticuloendotelial (infecții cronice, boli inflamatorii cronice și boli neoplazice)	127
3.3.1.1. Etiologie	128
3.3.1.2. Patogenie	128
3.3.1.3. Tablou clinic	130
3.3.1.4. Aspecte hematologice și biochimice	131
3.3.1.5. Evoluție. Prognostic	132
3.3.1.6. Tratament	132
3.3.2. Tulburări de transfer ale fierului	133
3.3.2.1. Atransferinemia congenitală	133
3.3.2.2. Hipotransferinemii dobândite	134
3.3.2.3. Sindromul Shahidi-Nathan-Diamond (anomalia congenitală a transferului fierului de pe transferină pe eritroblaști)	134
3.3.3. Sechestrarea focală a fierului (tisulară, în afara sistemului reticuloendotelial)	135
3.3.3.1. Hemosideroze pulmonare	135
3.3.3.1.1. Hemosideroza pulmonară esențială (HPE)	135
3.3.3.1.2. Hemosideroze pulmonare secundare	142
3.3.3.1.3. Sindromul Goodpasture	142
3.3.3.2. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)	144
4. ANEMIILE HIPOCROME HIPERSIDEREMICE	148
4.1. Anemiile hipocrome hipersideremice netalasemice (anemii sideroblastice, anemii sideroacrestice)	148
4.1.1. Anemia sideroblastică ereditară cu transmitere X-linkată	154
4.1.2. Anemia sideroblastică în intoxicația cronică saturnină	155
4.1.3. Anemia sideroacrestică indusă de HIN	157
4.2. Sindroamele talasemice	157
4.2.1. Locul sindroamelor talasemice în cadrul anomaliilor de sinteză a hemoglobinei	158
4.2.2. Tipuri de sindroame talasemice	159
4.2.3. Mecanisme patogenice în sindroamele talasemice	160
4.2.4. Beta-talasemia	161
4.2.4.1. Aspecte genetice	161
4.2.4.2. Aria de răspândire geografică	162
4.2.5. Beta-talasemia majoră (anemia Cooley)	163
4.2.5.1. Semne clinice	163
4.2.5.2. Modificări radiologice	166
4.2.5.3. Modificări hematologice	166
4.2.5.4. Tablou biochimic	172
4.2.5.5. Explorare izotopică	175
4.2.5.6. Evoluție, complicații, prognostic	175
4.2.5.7. Tratament	175
4.2.6. Beta-talasemia minoră	176
4.2.7. Forma „intermedia” de beta-talasemie	177
5. CONCLUZII	178
Bibliografie	180
Index alfabetic	183

Cuvînt înainte

Volumul de față constituie o dezvoltare a fructuoaselor discuții prilejuite de „Masă rotundă de pediatrie” cu tema „Anemiile hipocrome la sugar și copil”, organizată de Clinica de Pediatrie de la Spitalul clinic de copii „23 August”, Direcția sanitară a județului Teleorman și U.S.S.M. — Filiala Teleorman — secția de Pediatrie.

Desfășurată în 27 octombrie 1984 în municipiul de reședință al județului Teleorman, Consfătuirea s-a bucurat de atenția deosebită și sprijinul organelor locale de partid și de stat, în frunte cu tovarăsa Ana Găman, secretar al Comitetului P.C.R. județean Teleorman.

Comunicările prezentate de membrii colectivului Clinicii de Pediatrie de la Spitalul clinic de copii „23 August” și ai Secției de Pediatrie din Spitalul județean Teleorman au dezbătut în profunzime, pe baza unei bogate experiențe personale și a unui important material factic, problemele metabolismului fierului, clasificarea anemiilor hipocrome și principalele varietăți etiopatogenice ale acestor anemii: anemiile prin deficit de aport marțial, anemiile hipocrome prin deperdiție cronică de sânge, anemiile prin deturnarea fierului și anemiile hipocrome hipersideremice.

O atenție deosebită a fost acordată aspectelor practice ale anemiei hipocrome prin carență marțială, variantă etiologică majoră a anemiilor hipocrome, a cărei importanță este ilustrată și prin faptul că O.M.S. consideră carența de fier cea mai răspîdită carență nutrițională pe glob la ora actuală. Anemia hipocromă hiposideremică interesează sugarul și copilul mic și — prin consecințele sale asupra proceselor de creștere și dezvoltare somatică, apărare antiinfecțioasă și dezvoltare neuropsihică a copiilor de la aceste vârste — constituie o însemnată problemă de sănătate publică.

Marile prefaceri realizate în județul Teleorman în anii construcției socialiste — și cu deosebire în perioada de la Congresul al IX-lea al P.C.R. — au schimbat fața vechiului județ cu pondere agrară, într-un județ armonios dezvoltat economic, cu un nivel de viață al populației în continuă creștere. Persistența însă — în comportamentul populației — a unor deprinderi nutriționale inadecvate face ca problema carenței de

fier să-și păstreze actualitatea și în acest județ, legată și de marile mutații în structura populației pe care le presupune dezvoltarea accelerată a societății. Este meritul organelor locale de partid și de stat, al Direcției sanitare județene, de a fi sesizat acest aspect și de a fi militat pentru organizarea consfăturii, ale cărei învățăminte practice au mare valoare pentru munca pediatriilor de la toate nivelele de organizare ale rețelei de specialitate.

Din concluziile Consfăturii se desprinde o notă optimistă, legată de existența unor metode adecvate de profilaxie și tratament a anemiei hipocrome prin carență marțială, care vor conduce — fără îndoială — la o îngrijire mai adecvată a sugarilor și copiilor din județul Teleorman și vor contribui la reducerea însemnată a morbidității specifice, cu impact posibil favorabil și asupra mortalității infantile.

Ținem să menționăm ajutorul deosebit în realizarea iconografiei acestei lucrări pe care l-am primit din partea dr. Stănică Nicoară, medic primar și dr. Constanța Ursea, șef de lucrări, hematologi de mare competență de la Clinica de hematologie a Spitalului Fundeni, cărora le exprimăm gratitudinea noastră și pe această cale.

Autorii țin să mulțumească, în încheiere, organelor de partid și de stat locale și pentru sprijinul acordat la apariția acestei monografii, care va permite ca experiența bogată a Consfăturii de Pediatrie să ajungă până la nivelul ultimei circumscripții și să contribuie astfel la îmbunătățirea muncii medico-sanitare.

AUTORII

Lista de abrevieri

- ACJ** = artrita cronică juvenilă
ARN = Acid ribonucleic
m ARN = acid ribonucleic mesager
ATP = acid adenzin trifosforic
ATP-aza = adenzin trifosfataza
CHEM = concentrația eritrocitară medie în hemoglobină
Co = cobalt
CTLFe = capacitatea totală de legare a fierului
2—3 DPG = 2—3 diglicerofosfat
FI = factorul intrinsec
G-6-PD = glucozo-6-fosfatdehidrogenaza
Hb = hemoglobină
HEM = hemoglobina eritrocitară medie
HPE = hemosideroza pulmonară esențială
HPFH = persistența ereditară a hemoglobinei F
HPN = hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Ht = hematocrit
i.m. = intramuscular
i.v. = intravenos
LDH = lactic dehidrogenaza
Mb = Molibden
MIF = (migration inhibition factor) = factorul de inhibiție al migrației leucocitelor
MPC = malnutriția protein calorică
NADH = nicotinamiddinucleotid redus
NADPH = nicotinamiddinucleotid fosfat redus
NBT = nitro blau tetrazolium
O.M.S. = Organizația Mondială a Sănătății
p (pag.) = pagina
Pa O₂ = presiunea parțială a O₂ arterial
PEL = protoporfirina eritrocitară liberă
RDR = rația dietetică recomandată
R.S.C. = Republica Socialistă Cehoslovacia

SaO₂ = saturația în O₂ a singelui arterial

SNC = sistemul nervos central

SRE = sistemul reticuloendotelial

S.U.A. = Statele Unite ale Americii

TC₁ = transcobalamina 1

TC₂ = transcobalamina 2

TC₃ = transcobalamina 3

VEM = Volumul eritrocitar mediu

VSH = viteza de sedimentare a hematiliilor

CORRESPONDENȚE ALE UNOR UNITĂȚI DE MĂSURĂ UTILIZATE ÎN TEXT

g/100 ml = g/dl

g‰ = g/dl

μ³ = μm³

ng = 10⁻⁹

pg = 10⁻¹²

μg‰ = μg/dl

μl = ml

1. Eritrocitul

1.1. Eritropoieza

Eritropoieza are loc în organe specializate; astfel, în perioada prenatală ea are loc în insulele mezenchimale ale țesutului conjunctiv, ficat și splină, iar în perioada prenatală în măduva osoasă.

În cursul procesului de maturare de la celula stem pluripotentă pînă la eritrocitul adult, celulele organelor eritroformatoare trec prin 3 etape succesive:

- **sensibilizarea**, în care celula stem pluripotentă sub acțiunea unor factori epigenetici specifici din microclimat, sintetizează receptori pentru eritropoieză, devenind celulă stem orientată eritropoietic;

- **inducția**, în care sub influența eritropoietinei au loc în nucleu procese de transcripție (sinteza de ARN) necesare hemoglobinsintezei;

- **specializarea**, care cuprinde o serie de procese biochimice: transportul fierului, incorporarea glucozaminei, sinteza enzimelor necesare secvenței reacțiilor sintezei hemului, sinteza globinei și apoi sinteza Hb.

Sinteza și acumularea de Hb evoluează paralel cu micșorarea și apoi cu eliminarea nucleului, ajungîndu-se progresiv la eritrocitul adult, care poate trece în circulație și să-și înceapă activitatea.

Eritropoieza apare încă din **primele săptămîni ale vieții intrauterine**; ea parcurge 3 etape pînă la naștere: mezoblastică, hepato-splenică și medulară (fig. 1).

Perioada mezoblastică a hematopoiezei este dominant intravasculară și se întinde în primele 6 săptămîni de viață intrauterină.

Perioada hepato-splenică începe din a 6-a săptămîină de gestație, cînd ficatul devine principalul organ hematopoietic.

Perioada medulară începe din a 5-a lună de gestație, o dată cu stabilirea circulației placentare. La început eritropoieza medulară evoluează împreună cu cea hepatică, dar progresiv se substituie acesteia și din luna a 8-a de gestație devine dominantă, ca după naștere să fie exclusivă.

În tabelul 1, reprodus după Oski și Naiman (1972) sînt prezentate datele cantitative medii asupra seriei roșii în cursul gestației.

Eritropoeza postnatală are sediul în măduva osoasă conținută în cavitățile diafizare ale oaselor lungi și în cavitățile spongioase ale epifizelor și ale oaselor scurte.

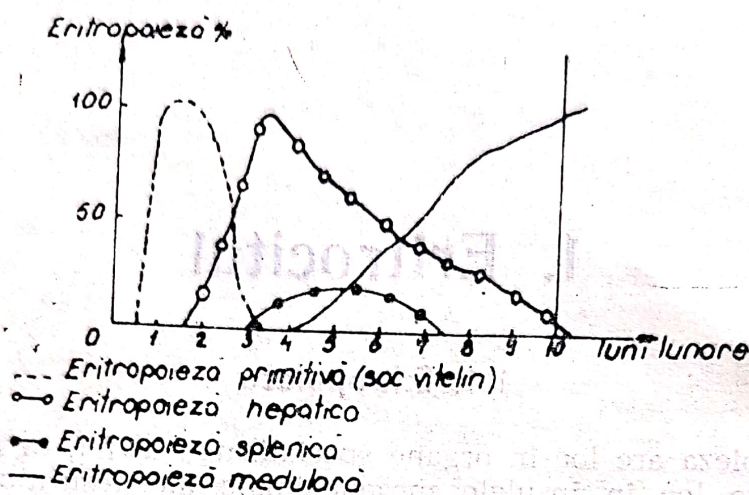


Fig. 1. — Evoluția și sediul eritropoezei prenatale (după Miale G.B., 1972).

Procesul eritropoezei se desfășoară în 3 etape :

— etapa în care celulele stem pluripotente (CSP) se divid și generează celule „angajate“ eritropoietic — celulele stem eritropoietice (CSE) —, sensibile la eritropoietină ;

— etapa celulelor diferențiate, alcătuită din 3 generații celulare : proeritroblast, eritroblast bazofil și eritroblast policromatofil ;

— etapa a 3-a constituită, de asemenea, din 3 generații de celule : eritroblast ortocromatofil sau acidofil, reticulocit și eritrocit, care nu

Tabelul 1

Date cantitative medii asupra seriei eritrocitare în timpul gestației

Vîrstă (în săptămîni)	Hb în g/100 ml	Ht %	Eritrocite $10^6/\text{mm}^3$	VEM (μm)	HEM (pg)	CHEM %	Eritroblaști la 100 eritrocite	Reticulocite (%)	Diametru μm
12	8—10	33	1,5	180	60	34	5—8	40	10,5
16	10	35	2	140	45	33	2—4	10—25	9,5
20	11	37	2,5	135	44	33	1	10—20	9
24	14	40	3,5	123	38	31	0,5	5—10	8,8
28	14,5	45	4	120	40	31	0,5	5—10	8,7
34	15	47	4,4	118	38	32	0,2	3—10	8,5

se mai pot divide și trecerea de la o generație la alta se face prin eliminarea resturilor nucleare și maturație citoplasmatică (fig. 2 și 3 a).

Proeritroblastul (pronormoblastul) (fig. 3 b și c) este celula cap de serie, cu dimensiuni între 18 și 25 μm ; este primul tip

Fig. 2. — Etapele dezvoltării eritrocitelor (după Wright S., 1979).

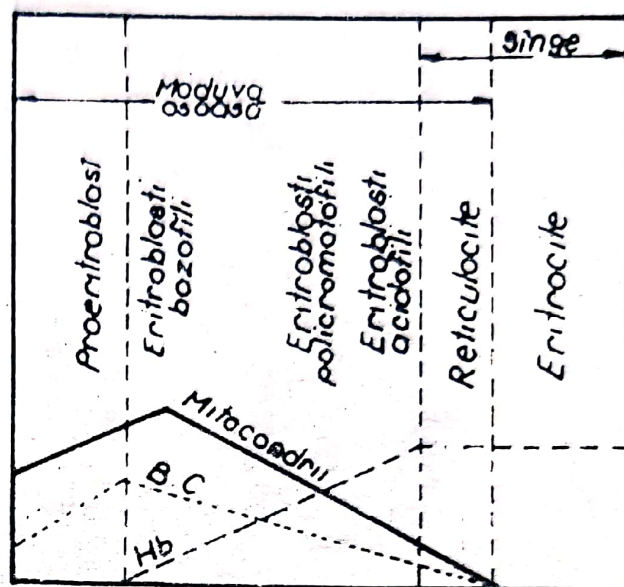
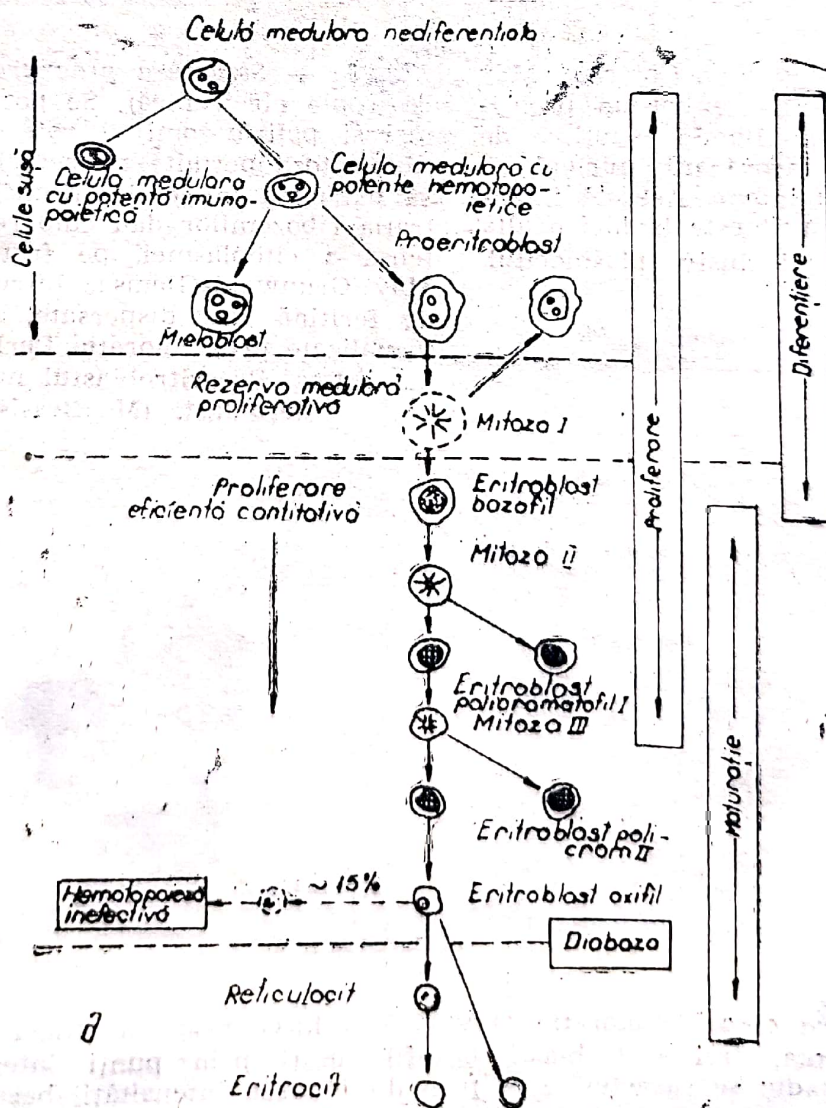


Fig. 3a — Procesele fundamentale ale eritropoiezei (după M. Saragea și colab., 1982).



celular individualizat morfologic al seriei eritrocitare, asemănătoare cu alte celule cap de serie (mieloblast, limfoblast). Celula este rotundă, are nucleul voluminos (ocupă 8/10 din celulă), situat ușor excentric, cu cro-

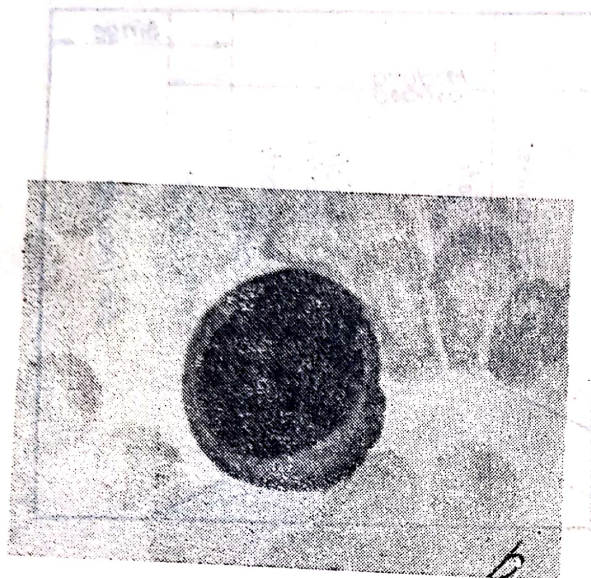


Fig. 3b — Măduva osoasă. Colorație May Grünwald-Giemsa. În centru un proeritroblast ($\times 3200$). Banda subțire de citoplasmă care înconjoară nucleul se colorează albastru intens. Această intensitate nu se mai întâlnește la nici o altă celulă medulară, inclusiv plasmocitul.

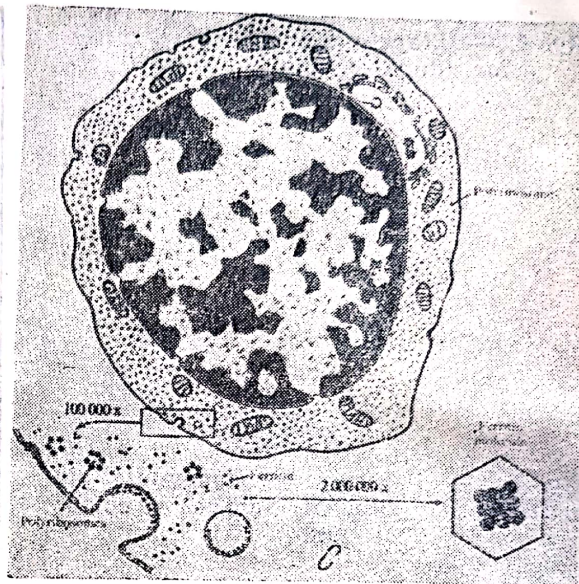
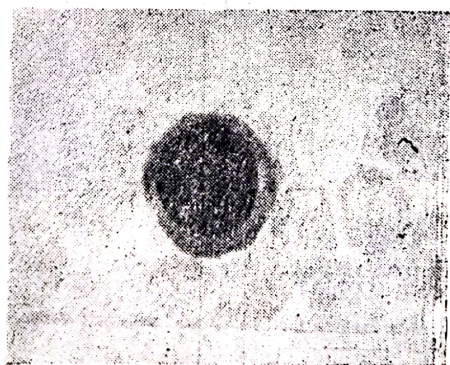


Fig. 3c — Structura proeritroblastului (microscopie electronică). Se pot observa: numeroși poliribozomi și rofecitoza intensă. Rofecitoza permite moleculelor de feritină să pătrundă în celulă. Numărul și concentrația ribozomilor dau culoarea albastră intensă a citoplasmei, pe frotiurile colorate May Grünwald-Giemsa. Intrucit moleculele de feritină sînt dispersate, ele nu pot fi vizualizate prin colorația Perls la microscopia optică. Proeritroblastul nu este deci un sideroblast. (M. Bessis, 1977).



3d

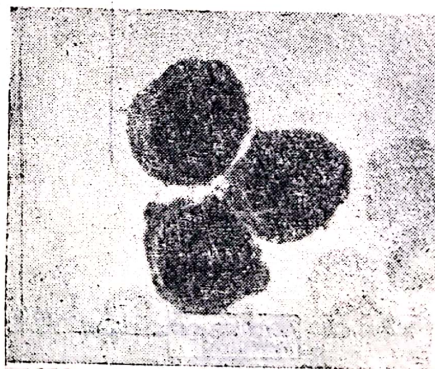


Fig. 3d — Măduva osoasă. Colorație May Grünwald-Giemsa. În stînga un eritroblast bazofil; în dreapta, trei eritroblaști bazofili uniți prin punți intercitoplasmice ($\times 3200$). Acest stadiu se caracterizează prin diminuarea intensității bazofiliei, pe care am remarcăm-o la proeritroblast.

Fig. 3e — Structura eritroblastului bazofil (microscopie electronică). Microtubulii sînt slab dezvoltăți. Numărul de ribozomi scade progresiv pe măsură ce începe să crească cantitatea de hemoglobină sintetizată. La mărirea de 100.000 se pot observa molecule de feritină dispersate în citoplasmă și, în plus, mici conglomerate de molecule de feritină (siderozomi), (vezi unul la ora 12—13), care prin colorație Perl sînt vizibile la microscopia optică (M. Bessis, 1977).

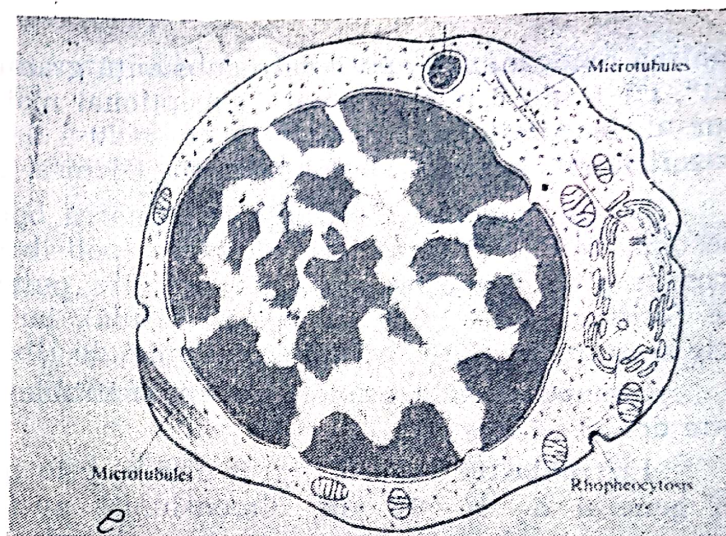


Fig. 3f — Măduva osoasă. Colorație May Grünwald-Giemsa. În stînga un eritroblast policromatofil; în dreapta un eritroblast oxifil ($\times 3200$). Aceste stadii se caracterizează prin creșterea acidofiliei citoplasmei care are la bază creșterea concentrației de hemoglobină.

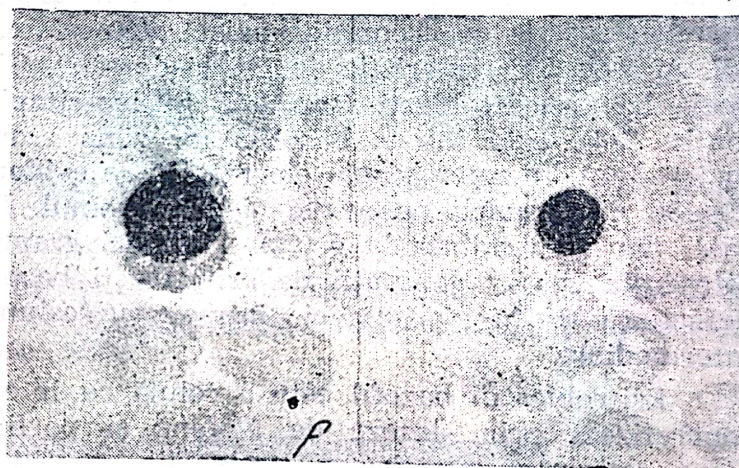
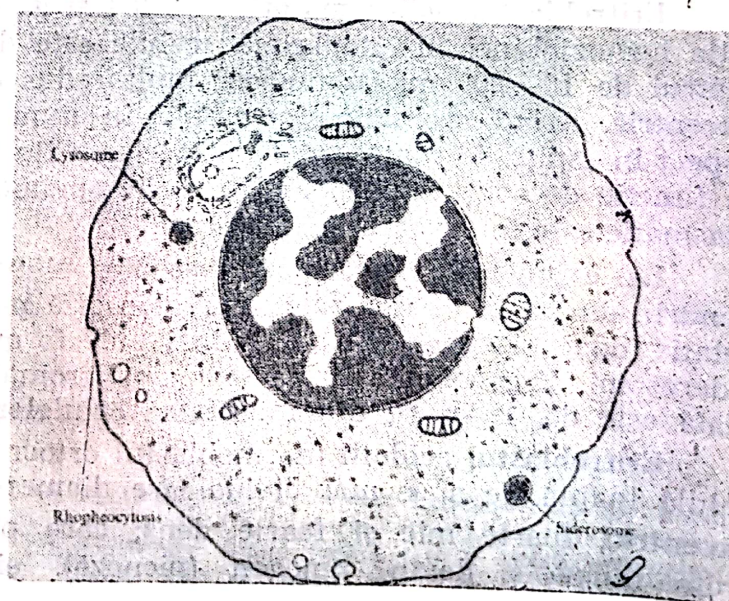


Fig. 3g — Structura eritroblastului policromatofil (microscopie electronică). Numărul de mitocondrii și poliribozomi diminuează și mai mult pe măsură ce crește cantitatea de hemoglobină. Moleculele de feritină dispersate sînt mai puține și conglomeratele de molecule de feritină (siderozomi) sînt mai mari. Complexul Golgi este mai mic și poate conține lizozomi. Rofeocitoza este intensă (M. Bessis, 1977).



matina omogenă, ce apare ca o substanță granulară, ce dă aspectul „perlat“, cu 1 sau 2 nucleoli mari, excepțional mai mulți, ce dispar rapid în cursul maturației. Citoplasma este redusă la o bandă subțire, intens bazofilă, albastru închis în colorația Giemsa, caracter foarte important.

La microscopul electronic se remarcă bogăția în mitocondrii și ribosomi, izolați sau asociați în rozete (poliribosomi), precum și un centrosom bine dezvoltat și la un obiectiv puternic se observă molecula de feritină (500—1 000 în fiecare celulă), iar prin microspectrofotometrie s-au evidențiat cantități foarte mici de Hb.

În mod normal numărul de proeritroblaști în mielograma normală este de 0,5—1,5%.

Eritroblastul bazofil (fig. 3 d și e) este o celulă de talie mai mică, în general de 16—18 μm , dimensiunile nucleului sînt mai reduse în favoarea citoplasmei, care este mai abundentă. Nucleul, fără nucleoli, este rotunjit, cu cromatina condensată în 10—20 grămezi dense, poligonale, cu diametrul 1—2 μm , frecvent dispuse în „spîțe de roată“. Între grămezile de cromatină există zone clare, ceea ce conferă nucleului un aspect caracteristic de „tablă de șah“. Citoplasma, mai abundentă decît la proeritroblaști (raportul nucleocitoplasmatic este de aproximativ 3/4), este intens bazofilă iar zona cromofobă perinucleară este mai redusă. În microscopie electronică se evidențiază numeroși ribozomi, 20—30 mitocondrii pe celulă și centrosomul. Feritina este încă dispersată, dar cu tendința la grupare în mici granule. Morfologic nu se pot diferenția cele 2 generații de eritroblaști bazofili (I și II), maturizarea nefăcîndu-se în salturi ci într-o succesiune progresivă cu faze intermediare.

Eritroblastul bazofil este o celulă cu intensă activitate metabolică, concretizată prin sinteza de globină și porfirină, precum și printr-o mare activitate mitotică. Eritroblaștii bazofili reprezintă 10—25% din elementele seriei roșii în mielograma normală.

Eritroblastul policromatofil (fig. 3 f și g) se caracterizează prin apariția hemoglobinei în citoplasmă; celula este de formă rotundă, cu diametrul de 10—20 μm , cu nucleul mult redus dimensional, rotund, ușor excentric, avînd cromatina comasată în numeroase grămezi dense, cu aspect în „spîțe de roată“, mai puțin clar. Citoplasma se colorează variat, în funcție de conținutul ei în Hb (policromatofilie); raportul nucleocitoplasmatic este în favoarea citoplasmei.

La examenul electronomicroscopic, alături de ribozomi și mitocondrii, din ce în ce mai rari, se evidențiază prezența Hb ca un material relativ opac și amorf și a feritinei sub formă de granule, adesea ca siderosomi. Frecvența eritroblaștilor policromatofili în mielograma normală este de 40—60% din totalitatea celulelor eritrocitare nucleate.

Eritroblastul acidofil (normoblastul ortocromatofil) (vezi fig 3 f și g), celulă inaptă de a se mai divide, are diametrul de 9—10 μm , nucleul excentric, foarte mic și foarte dens, care pierde progresiv structura cromatiniană și devine omogen (picnoză), citoplasma este omogenă,



policromatofilă, dar cu colorație din ce în ce mai apropiată de cea a eritrocitului.

În microscopie electronoptică nucleul apare sau foarte dens sau doar cu benzi subțiri de cromatină necondensată, iar citoplasma apare clară cu un număr redus de mitocondrii și ribosomi.

În microscopie în contrast de fază se evidențiază că celulele proaspete sînt animate de mișcări.

În mielogramă, eritroblaștii oxifili reprezintă 30—35% din celulele nucleate eritrocitare.

Studiile microcinematografice au precizat că în eritroblastul acidofil, nucleul migrează la periferia celulei, comunicînd cu celula printr-un punct foarte îngust, care se poate rupe cu ușurință ca urmare a mișcărilor celulare ample. Toate aceste procese se desfășoară în aproximativ 10 minute. Nucleul este expulzat împreună cu un mic inel citoplasmatic, cîteva ribosomi, cîteva mitocondrii, resturi care sînt rapid fagocitate de către macrofagele medulare.

Sideroblaștii sînt eritroblaști de diverse vîrste ce conțin granule de fier neheminic (siderosomi) constituite din molecule de feritină (fig. 4). Numărul acestor granule scade progresiv pe măsura acumulării de Hb, astfel că reticulocitele conțin doar un număr redus de granule de feritină, iar în eritrocite sînt absente. Sideroblaștii reprezintă 20—50% din totalul eritroblaștilor.

Reticulocitul. Reticulocitul reprezintă un stadiu intermediar între eritroblastul oxifil și eritrocit; el diferă de stadiul precedent (eritroblastul oxifil) prin absența nucleului.

Reticulocitele sînt ceva mai mari decît eritrocitele (diametrul 8—9 μm și volumul 150 μm^3 sau mai mult), ușor policromatofile, cu aspect uneori policiclic datorită mișcărilor.

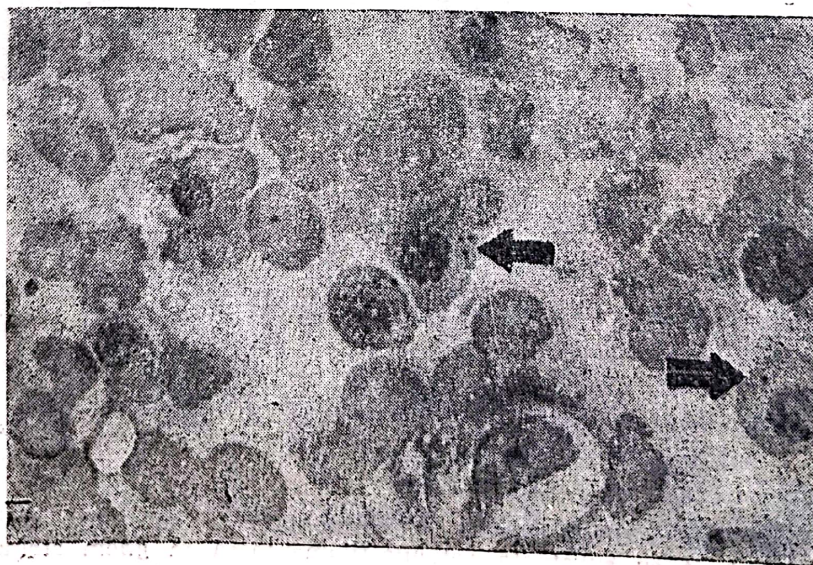


Fig. 4. — Măduva osoasă normală. Colorație Perls pentru hemosiderină ($\times 3200$). În centru un eritroblast cu două granule de hemosiderină ($\rightarrow$), iar în colțul din dreapta jos un eritroblast cu o granulație de hemosiderină ($\Rightarrow$). Acești eritroblaști poartă numele de sideroblaști.

Cu ajutorul coloranților vitali (albastru brilliant de crezil, roșu neutru, verde Janus, albastru de metilen etc.) se evidențiază în reticulocite prezența unor organite care lipsesc din eritrocitul adult și anume: un număr redus de mitocondrii, vacuole cu conținut ce se colorează metacromatic, iar concentrațiile mari de colorant produc precipitarea ribonucleoproteinelor și a organitelor celulare sub forma unei rețele (substanța reticulo-filamentoasă), de unde și numele celulei.

În funcție de dezvoltarea rețelei de substanțe granulo-filamentoase se pot distinge 5 tipuri de reticulocite (fig. 5):

tipul 0: rețea perinucleară (în eritroblastul acidofil);

tipul I: rețea în ghem strâns;

tipul II: rețea laxă;

tipul III: rețea fragmentată;

tipul IV: resturi de substanță, sub formă de 2—3 puncte izolate.

În mod normal tipul 0, I și II se găsesc în măduvă; tipul III și IV pot fi găsite atât în măduvă cât și în sângele periferic.

Reticulocitul, examinat proaspăt la microscopul în contrast de fază, arată ca un disc adesea polilobat, animat de mișcări radiare lente.

Microscopia electronică evidențiază un număr redus de mitocondrii, ribosomi izolați sau grupați în polisomi, mici mase de feritină și niște microsaci netezi, goi, probabil resturi ale aparatului Golgi, aceste

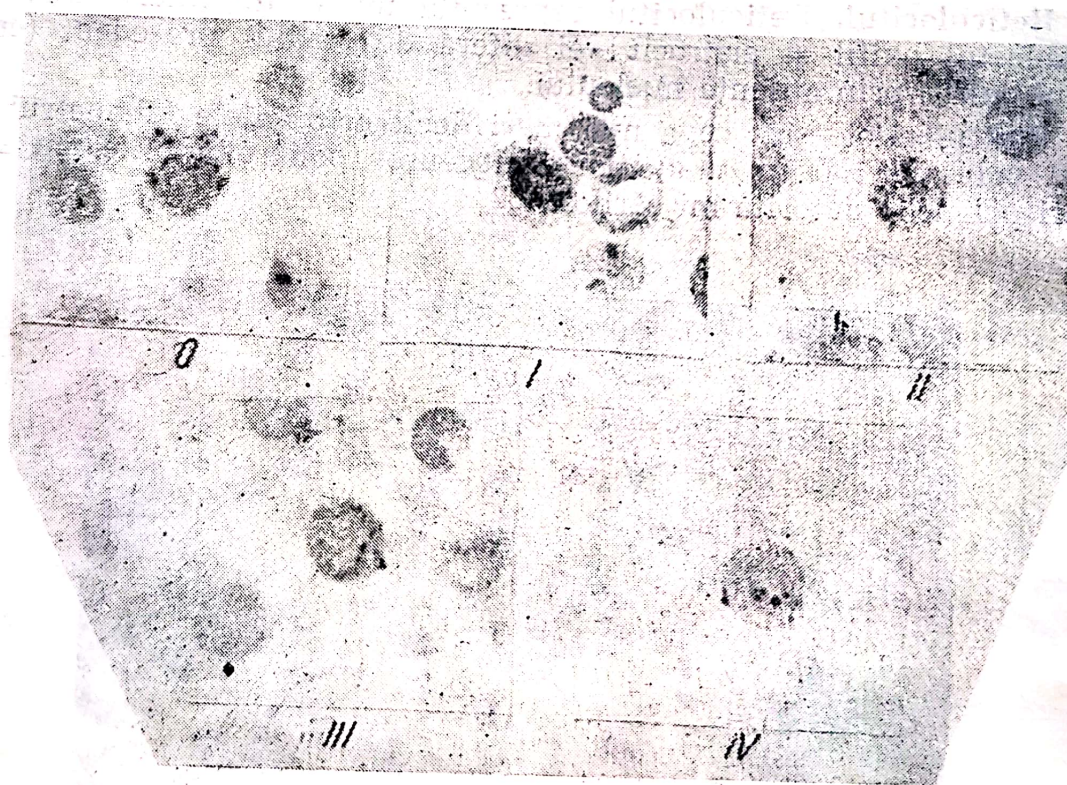


Fig. 5. — Clasele de reticulocite: 0 = normoblast cu substanță reticulo-filamentoasă. I = reticulocit cu substanță reticulo-filamentoasă în ghem strâns. II = reticulocit cu substanță reticulo-filamentoasă în ghem lax. III = reticulocit cu substanță reticulo-filamentoasă în rețea incompletă. IV = reticulocit cu substanță reticulo-filamentoasă sub formă de granule izolate. N.B. Normal, în sângele periferic se găsesc numai clasele III și IV. Această clasificare a reticulocitelor are valoare numai pentru studiul eritropoezei.

organite permițind reticulocitului o activitate metabolică, inițial mai intensă și scăzând progresiv (sinteza de Hb, activitatea „respiratorie”, proteoliza, mișcări active).

Reticulocitul este o formă intermediară, cu durată de viață de 1—3 zile, parte în măduvă și parte în singele periferic.

Transformarea reticulocitului în eritrocit este urmarea procesului de maturare, caracterizat prin dispariția mișcărilor, pierderea tuturor organitelor prin autofagie și ejecție, umplerea suplimentară cu Hb și dispariția bruscă a antigenelor celulare HLA, prezente în membranele celulare ale tuturor precursorilor și chiar la reticulocitele mai avansate în vîrstă, dar absente la eritrocitele adulte.

Numărul reticulocitelor din sînge este de 0,5—2% eritrocite (30 000—80 000/mm³); reticulocitul este un indice al eritropoezei și de aceea trebuie determinat în anume anemii (hemolitice) și în cursul tratamentelor antianemice.

Scăderea numărului reticulocitelor arată o scădere a eritropoezei prin aplazie medulară, blocaj de maturare eritroblastică sau dislocare mecanică a măduvei hematopoietice (metastaze osoase, leucemii etc.), iar creșterea numărului reticulocitelor indică o hiperactivitate medulară și este întâlnită în anemii hemolitice și posthemoragice precum și post-terapeutic.

1.1.1. Dinamica eritropoezei

Hematopoeza include 4 procese morfofuncționale, concomitente sau succesive în timp, care concură la elaborarea elementului caracteristic organului eritrocitar — eritrocitul.

Acestea sînt: diferențierea, proliferarea, maturarea și diabaza.

Diferențierea este procesul hematopoietic prin care, după o serie de etape morfofuncționale mai mult sau mai puțin bine definite, celula-susă medulară nediferențiată devine element eritropoietic.

Proliferarea este acel proces hematopoietic prin care se realizează sporirea numărului de elemente hematopoietice, astfel încît un număr redus de celule-susă pot să realizeze în final elaborarea unui număr foarte mare de celule adulte.

Maturarea este procesul fiziologic hematopoietic prin care în final eritroblastul se transformă în eritrocit adult.

Diabaza este procesul hematopoietic prin care reticulocitele neo-formate din organul medular sînt eliberate în circulația generală.

În etapa de diferențiere celula-susă medulară omnipotentă devine celulă-susă medulară diferențiată hematopoietic, care ulterior devine celulă medulară diferențiată eritropoietic (celula eritropoietinsensibilă), apoi proeritroblast.

În etapa proliferativă proeritroblastul (un ciclu mitotic) devine eritroblast bazofil (2 cicluri mitotice), apoi eritroblast policromatofil I (un ciclu mitotic).

În etapa de maturare, eritroblastul bazofil trece în eritroblast policromatofil, apoi eritroblast oxifil, reticulocit, eritrocit.

Timpul de tranzit global al eritroblastilor în măduva osoasă variază între 4 și 7 zile, iar timpul de tranzit în fiecare compartiment la sub-

ectul normal ar fi de 19 ore pentru proeritroblaști, 19 ore pentru fiecare din cele două tipuri de eritroblaști bazofili, 29 ore pentru eritroblaștii policromatofili, 22 ore pentru cei acidofili și 24 ore pentru reticulocite.

Datele menționate nu țin seama de „eritropoieza inefficientă”, caracterizată prin moartea elementelor eritroide în cursul maturăției, proces bine cunoscut în talasemie, anemii sideroblastice, anemii megaloblastice etc., dar a cărei importanță fiziologică nu este încă precizată.

1.1.2. Reglarea eritropoiezei

Reglarea eritropoiezei și adaptarea ei permanentă în funcție de necesitățile de oxigenare ale țesuturilor se realizează prin mecanisme complexe umorale și nervoase, ce acționează într-o strînsă corelație reciprocă.

Reglarea umorală a eritropoiezei se exercită principal de către eritropoietină și secundar, în mare parte, tot prin intermediul potențării efectului eritropoietinei, de către hormonii altor glande endocrine (androgenii, estrogenii, corticosteroizii, hormonii tiroidieni și adenohipofizari), intervenția acestor hormoni fiind însă nedovedită în condiții fiziologice.

Reglarea nervoasă a eritropoiezei se exercită atît direct (reflex) prin intermediul unor formațiuni vegetative, cît și indirect (neuromoral) prin modificarea secreției de eritropoietină.

1.2. Eritrocitul adult

SINONIME : eritrocit, hematie, globul roșu

Toate aceste denumiri sînt incorecte.

Denumirea de eritrocit (**erytros** = roșu și **cytos** = celulă) este contestabilă, deoarece nu este vorba de adevărate celule, fiind lipsite de nucleu și de o serie de organite celulare esențiale pentru sinteza proteică (mitocondrii, ribosomi, reticul endoplasmic), ci mai de grabă de forme remanente de supraviețuire (J. Bernard, 1976) ca vehicule transportoare de hemoglobină (I. Teodorescu Exarcu și Gh. Badiu, 1984).

Termenul de hematie (**haima** = sînge) nu este, de asemenea, corespunzător, deoarece aceste elemente reprezintă doar o parte a masei sanguine.

Termenul de globul roșu nu este nici el mai corect, deoarece acest element sanguin nu are formă globulară, ci discoidală.

Cu toate acestea, în prezent toate aceste 3 denumiri sînt intrate în uz și sînt folosite ca sinonime pentru forma adultă a seriei eritrocitare.

1.2.1. Numărul eritrocitelor și variațiile lor în raport cu vîrsta

Eritrocitele se găsesc în sînge în număr aproximativ de 25 trilioane (25×10^{12}) reprezentînd $3,1 \pm 0,4\%$ din greutatea corporală.

Numărul de eritrocite din sângele circulant prezintă variații importante fiziologice.

Variațiile numerice eritrocitare, în funcție de vîrstă, sînt importante pentru practica medicală.

Nou-născutul prezintă variații și fluctuații mari ale numărului eritrocitelor (dar și ale Hb și Ht) care pot fi atribuite mai multor factori, printre care: transfuzia sanguină de origine placentară, cu atît mai importantă cu cît cordonul ombilical a fost ligaturat mai tîrziu; diminuarea volumului plasmatic consecutiv stazei venoase periferice efectuată în vederea recoltării, care crește considerabil valorile Hb și ale numărului de eritrocite în sângele capilar, comparativ cu cel venos etc.

Poliglobulia fiziologică a nou-născutului se intensifică în prima zi, apoi numărul de eritrocite, Hb și Ht diminuează progresiv, atîngînd la 8—10 săptămîni nivelul minim, nivel mai scăzut la prematuri. Ulterior numărul de eritrocite crește, dar Hb rămîne sub 12 g/100 ml, pînă la sfîrșitul primului an de viață (tabelele 2 și 3).

Tabelul 2

Valorile normale ale numărului de eritrocite, Ht și Hb la copilul din primii doi ani de viață (după Bernard și colab., 5)

Vîrsta	Număr de hematii (mil./mm ³)	Ht %	Hb (g/100 ml)
3 săptămîni	4,6 ± 0,7	46,2 ± 7,2	15,9 ± 2,3
2—3 luni	3,7 ± 0,3	33,1 ± 2,6	11,4 ± 0,9
6 luni	4,4 ± 0,4	34,8 ± 2,5	11,6 ± 0,9
1 an	4,7 ± 0,5	34,5 ± 4,1	11,1 ± 1,7
2 ani	4,7 ± 0,4	35,8 ± 3	11,7 ± 1,4

Tabelul 3

Variațiile hematologice fiziologice în cursul perioadei neonatale (după Oski F.A. și Naiman J.L., citat de 54)

	Sînge cordonal	Ziua I	Ziua a III-a	Ziua a VII-a	Ziua a XIV-a
Hemoglobină (g/100 ml)	16,8	18,4	17,8	17	16,8
Hematocrit (%)	53	58	55	54	52
Hematii (10 ⁶ /mm ³)	5,2	5,8	5,6	5,2	5,1
Volumul eritocitar mediu (μm ³)	107	108	99	98	96
Concentrația medie eritocitară de Hb %	31,7	32,5	33	33	33
Concentrația corpusculară în Hb (μg)	34	35	33	32,5	31,5
Reticulocite (%)	3—7	3—7	1—3	0—1	0—1

1.2.2. Caracterele morfologice

Majoritatea eritrocitelor sînt de talie, colorație și formă sensibil egale. Există totuși o variație ușoară în ceea ce privește talia; aceasta poartă numele de anizocitoză „fiziologică” și este explicată prin vîrstele diferite ale eritrocitelor circulante (este cunoscut că eritrocitele „tinere” — reticulocitele — sînt mai mari, iar cele „bătrîne”, mai mici decît media).

În privința **colorației** (pe un frotiu sanguin colorat May Grünwald-Giemsa) eritrocitul apare ca un disc colorat portocaliu, omogen, ușor ovalar, mai clar în centru decît la periferie. Acest fapt este rezultatul forme biconcave a eritrocitului. Variația în intensitatea culorii ne informează asupra conținutului în Hb a eritrocitelor.

Forma eritrocitului este de disc biconcav, cu diametrul cuprins între 7,2 și 8,3 μm (diametrul mediu 8 μm) și grosimea mai redusă în partea centrală (media 1 μm) decît la periferie (2 μm). Privite din profil, eritrocitele au forma unei haltere sau a unui pișcot, marginile lor fiind îngroșate și rotunjite.

La microscopia în contrast de fază eritrocitul apare ca o celulă foarte refringentă.

Eritrocitele sînt ceva mai mari în sîngele venos decît în cel arterial, din cauza acidității care mărește hidrofilia și stimulează pătrunderea apei.

Eritrocitele nou-născutului sînt ceva mai mari (8—9 μm) decît cele ale adultului și devin egale cu ale acestuia în jurul vîrstei de 1 an (J. Bernard, 1976).

În sîngele circulant al adultului aproximativ 60% din eritrocite au formă și dimensiuni normale, restul fiind eritrocite „tinere”, mai mari (reticulocitele în proporție de aprox. 1%) și eritrocite „bătrîne”, mai mici (39%), în pragul distrugerii prin hemoliză fiziologică.

Suprafața eritrocitului normal variază între 120 și 140 μm^2 (în medie 132 μm^2).

Volumul eritrocitului normal este cuprins între 80 și 90 μm^3 (în medie 87 μm^3). Există variații ale volumului eritocitar mediu în raport cu vîrsta (vezi tabelele 1 și 3).

Valorile sub limita inferioară a normalului definesc microcitoza, iar cele peste limita superioară, macrocitoza.

1.2.3. Proprietățile fizico-chimice

a) **Elasticitatea** (deformabilitatea reversibilă). Eritrocitele posedă o elasticitate remarcabilă; din cauza acestei proprietăți ele pot trece prin capilare, care au frecvent un diametru mai mic decît cel eritocitar. Traversarea capilarelor înguste se face prin modificarea forme eritrocitelor după calibrul acestora, după care își revin la forma inițială.

Deformabilitatea eritocitară este posibilă deoarece hematiile au o membrană ușor supradimensionată, după cum demonstrează umflarea lor (creșterea suprafeței cu aproximativ 10%) și obținerea forme sferice (volumul critic maxim), atunci cînd sînt suspendate într-o soluție hipotonă. Procesul este reversibil, resuspendarea hematiilor în plasmă fiind



urmată de recăpătarea formei lor normale, demonstrând că membrana și hematia au fost doar destinse.

Distensibilitatea eritocitară este în funcție de raportul suprafață/volum celular; orice modificare a acestui raport, prin umflarea eritrocitului sau distrugerea membranei sale, interferează cu proprietățile mecanice eritocitare.

Deformabilitatea eritocitară se datorează în special structurii particulare a membranei (actina, ankirina, spectrina); ea necesită un consum de energie, energia fiind procurată de către ATP sintetizat în proporție de 90% de glicoliză și 10% de oxidarea glucozei. Energia eliberată prin hidroliza ATP-ului, sub acțiunea unei ATP-aze membranare, contractă structurile membranare și în același timp reglează și schimburile ionice transmembranare („pompa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ “).

b) **Disponerea în fișicuri** (agregarea eritocitară) este proprietatea hematiilor de a se lipi între ele, formând fișicuri, formă sub care se deplasează în circulația endovasculară. Dimensiunea acestor fișicuri (rulouri) este dependentă nu atât de calitatea eritrocitelor, cât mai ales de factorii plasmatici (albumine, globuline, fibrinogen etc.). Lungimea acestor rulouri influențează semnificativ viteza de sedimentare a hematiilor (VSH).

Rezistența globulară reprezintă capacitatea eritrocitului de a rezista la diverse agresiuni la care este supus (traumatică, chimică, osmotică etc.) și de a nu se distruge, eliberând în mediu hemoglobina pe care o conține — hemoliza.

Un factor important ce influențează rezistența globulară este tonicitatea mediului.

Determinarea rezistenței globulare se face introducând eritrocitele spălate în soluții de NaCl cu concentrații foarte diferite și determinând concentrația soluției la care hemoglobina începe să părăsească eritrocitele și să coloreze soluția în roz — rezistența osmotică minimă (normal 0,45—0,39 g/100 ml) și concentrația la care hemoliza este totală — rezistența osmotică maximă (normal 0,32—0,28 g/100 ml). Diferența dintre aceste două concentrații reprezintă întinderea rezistenței.

c) **Stabilitatea suspensiei eritrocitelor în plasmă** etc. este o proprietate fizico-chimică ce stă la baza unui test de importanță clinică — viteza de sedimentare a hematiilor (V.S.H.).

Stabilitatea suspensiei eritrocitelor în sânge este dependentă de mai mulți factori: circulația sanguină (factor principal care menține dispersia uniformă a elementelor figurate); încărcătura electrică a celor două faze — faza dispersată: elemente figurate, cu sarcini negative pe suprafața lor și faza dispersantă: plasma, cu încărcătură pozitivă dependentă în mare măsură de raportul albumine/globuline; valoarea hematocritului (care crește concomitent cu încărcarea electrică negativă a eritrocitelor, care are ca rezultat creșterea respingerii reciproce și, deci, diminuarea V.S.H.); scăderea vîscozității sîngelui (consecință a scăderii numărului de eritrocite sau a proteinemiei sau a ambelor); creșterea fibrinogenemiei (urmată de aderarea moleculelor de fibrinogen la membrana hematiilor, cu scăderea consecutivă a sarcinilor pozitive și creșterea V.S.H.).

d) **Scintilația** este proprietatea eritrocitelor normale de a prezenta unele mișcări vibratorii, din cauza cărora capătă, în lumina microscopu-

lui, un aspect scînteietor. Această proprietate se datorește micilor diferențe dintre densitățile constituenților membranei și ai citosolului eritrocitar. Această proprietate este absentă în cazul eritrocitelor fixate pe lamă și în unele stări patologice caracterizate prin rigiditate și inerție eritocitară (siclemie).

1.3. Hemoglobinosinteza

1.3.1. Factorii care intervin în hemoglobinosinteză

Sarcina fiziologică a eritrocitului — transportul de oxigen, asigurarea unei cantități adecvate a acestui element la nivelul țesuturilor — se realizează prin intermediul unui număr de proteine funcționale eritrocitare, în primul rînd hemoglobina, proteina transportoare de oxigen.

Biosinteza hemoglobinei reprezintă cel mai important eveniment biomolecular al maturăției. Acest proces este dependent, pe lîngă mecanismele obișnuite care guvernează sinteza proteinelor, de o serie de factori, structurali și biocatalizatori (fig. 6).

Carența acestor factori are drept consecință o tulburare a biosintezei de hemoglobină, care se repercută în mod pregnant asupra capacității funcționale a organului eritocitar (51).

1.3.1.1. Fierul

1.3.1.1.1. Compartimentele fierului

Fierul este un constituent fundamental al celulelor vii, intrînd în compoziția hemului și avînd proprietatea de a fixa și de a transporta oxigenul.

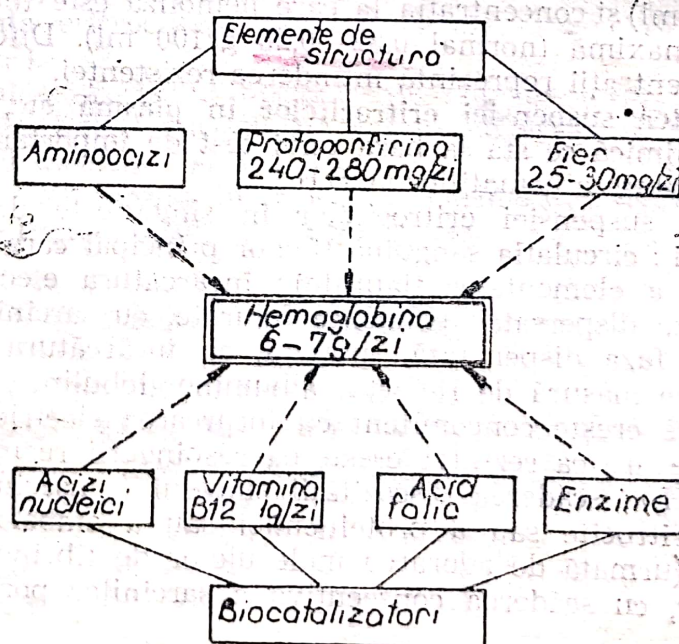


Fig. 6. — Factorii care intervin în biosinteza hemoglobinei (după M. Saragea, Margareta Chivu, D. Chimion, 1982).

Cantitatea totală de fier a organismului este repartizată în mai multe compartimente (fig. 7) între care au loc schimburi permanente :

- 1) compartimentul hemoglobinic, care conține 65% din cantitatea totală de fier din organism ;
- 2) compartimentul mioglobinic, care reprezintă 5% din cantitatea de fier ;

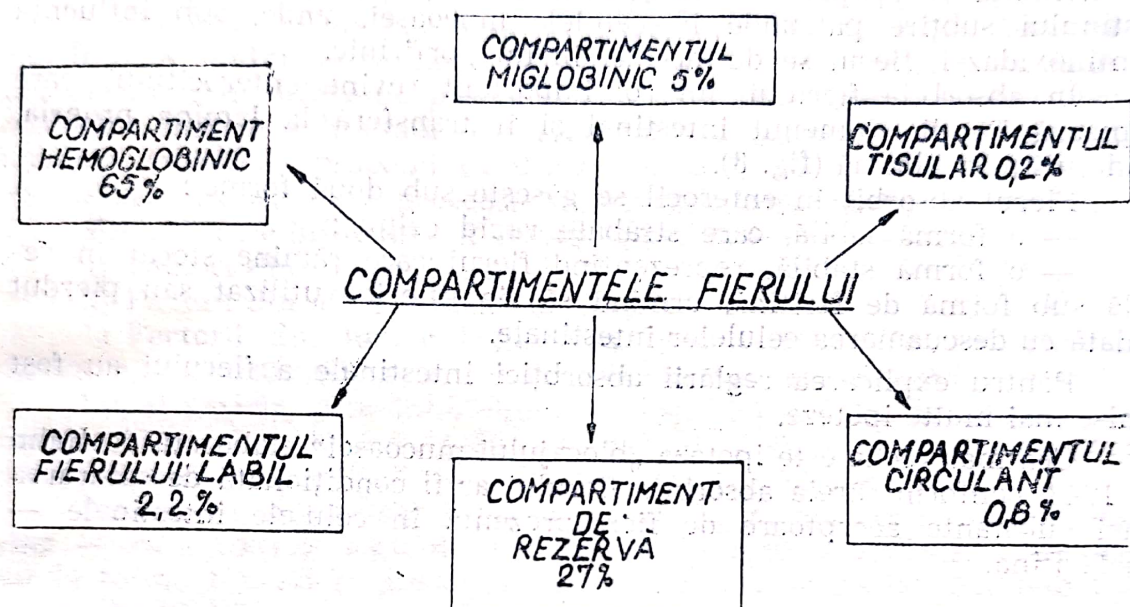


Fig. 7. — Compartimentele fierului în organism.

— 3) compartimentul tisular, reprezentat de enzimele heminice celulare (citocromi, catalaze, peroxidaze) constituind 0,2% din cantitatea de fier ;

— 4) compartimentul de rezervă, reprezentat de măduva osoasă, ficat, splină, mușchii scheletici, care constituie aproximativ 25% din fierul total ;

— 5) compartimentul fierului labil, reprezentat de fierul care trece din plasmă sau din depozite în precursorii eritrocitari medulari ;

— 6) compartimentul circulant, care conține doar aproximativ 3 mg fier, care reprezintă forma de legătură dintre diversele compartimente menționate.

În condiții fiziologice, metabolismul fierului se desfășoară într-un circuit închis, parcurgând următoarele etape : absorbție, transport plasmatic, depozitare, utilizare în eritropoieză, eliminare din organism.

1.3.1.1.2. Absorbția fierului

Absorbția fierului are loc cu maximum de eficiență la nivelul duodenului și jejunului, scăzând progresiv către segmentele distale ale intestinului subțire.

Fierul din alimentație, pentru a fi absorbit, trebuie transformat într-una din următoarele două forme :

— fier bivalent (Fe^{2+})

— fier heminic.

Fierul din compușii organici este transformat în stare bivalentă de către sistemele reducătoare ale tractului digestiv, în cadrul cărora aciditatea sucului gastric joacă un rol important.

Fierul hemic derivă din hemoglobină, mioglobină și alte proteine cu hem, conținute în alimentele de origine animală.

Sub acțiunea sucului gastric (HCl, proteaze) are loc inițial detașarea hemului de apoproteina sa și formarea heminei, care la nivelul intestinului subțire pătrunde în celulele mucoasei, unde, sub influența xantinoxidazei, fierul se desface de inelul porfirinic.

În absorbția fierului, un rol important revine enterocitului, care captează Fe din lumenul intestinal și îl transferă la **lamina propria**, unde intră în plasmă (fig. 8).

Fierul absorbit în enterocit se găsește sub două forme :

- o formă labilă, care străbate rapid celula ;
- o formă stabilă, reprezentând fierul care rămâne stocat în celulă sub formă de feritină, urmînd să fie ulterior utilizat sau pierdut o dată cu descuamarea celulelor intestinale.

Pentru explicarea reglării absorbției intestinale a fierului au fost emise mai multe ipoteze.

Cea mai veche este ipoteza „blocajului mucoasei“ elaborată de Hahn în 1943, conform căreia absorbția fierului ar fi condiționată de saturarea unei substanțe acceptoare de fier, prezentă în celulele intestinale — apoferritina.

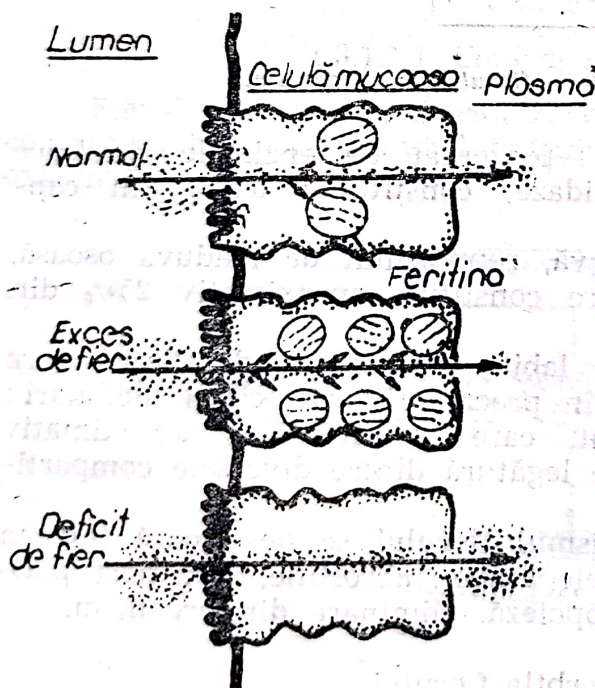


Fig. 8. — Reglarea absorbției intestinale a fierului. Punctele reprezintă molecule de fier, formațiunile ovalare intracelulare reprezintă feritina. Supraîncărcarea cu fier a celulelor mucoasei este urmată de depunerea unei cantități mai mari de fier ca feritină și o trecere mai redusă în plasmă, iar deficitul de fier în celule scade bariera la transportul eficient al fierului în plasmă (după Erslev A. și Gabuzda Th., 1979).

Această ipoteză a fost preluată de Granick în 1951, care consideră că absorbția fierului s-ar face printr-un mecanism pasiv, de simplă difuziune.

O altă ipoteză admite că rolul principal în absorbția fierului ar fi deținut de macrofagele din vilozitățile intestinale, care se încarcă cu fierul ce a pătruns în celulele intestinale și îl descarcă progresiv în sân-

ge, dar, în același timp, migrând spre lumenul intestinal, realizează excreția activă de fier. Macrofagele ar conține, deci, fier alimentar pe cale de absorbție și fier hemoglobinic pe cale de excreție, sensul dirijării circulației fierului fiind condiționat de necesitățile organismului.

Alte ipoteze, încă insuficient demonstrate, atribuie rolul principal în controlul absorbției intestinale a fierului: hipoxiei celulelor intestinale, eritropoietinei, tiroxinei, ceruloplasminei etc.

Indiferent de mecanismele absorbției intestinale a fierului, care sînt încă în studiu, se cunoaște că absorbția se face printr-un mecanism activ și nu prin difuziune pasivă și că mecanismul este saturabil, deoarece absorbția este limitată, în ciuda unui eventual exces de fier din lumenul intestinal, probabil ca urmare a saturării cu fier a unuia sau mai multor transportori prezenți în mucoasa intestinală.

Factorii care influențează absorbția fierului:

- 1) Factori din lumenul intestinal
- 2) Factori din afara lumenului intestinal.

1) **Factorii din lumenul intestinal** sînt reprezentați de: sucurile digestive, componenții rației alimentare, natura alimentației.

Sucul gastric, prin intermediul HCl și al pepsinei, favorizează eliberarea fierului ionic din legăturile sale cu proteinele alimentare, precum și transformarea Fe^{3+} în Fe^{2+} , înlesnind astfel absorbția.

Recent s-a descoperit în sucul gastric o glicoproteină — **gastroferrina** — care fixează ionii de fier la un pH acid, favorizînd reducerea lor la forma feroasă și prevenind precipitarea sărurilor de fier sub formă neabsorbabilă la un pH alcalin, în suc duodenal.

Secreția pancreatică influențează absorbția fierului prin intermediul enzimelor pancreatice, care intervin în desfacerea complexelor feroproteice, precum și prin intermediul **biocarbonatului**, care ridicînd pH determină formarea de complexe de fier slab absorbabile.

Bila ar facilita absorbția fierului, conținînd acid ascorbic.

În ceea ce privește **componenții rației alimentare**, unii agenți reducători ca: acidul ascorbic, acidul succinic, unii aminoacizi, lactoza, fructoza, stimulează absorbția fierului, în timp ce unele săruri ca: fitații, fosfații și oxalații o reduc.

În raport cu **natura alimentației**, cea mai bună absorbție și deci cea mai mare biodisponibilitate o are fierul din carne, în comparație cu fierul din alimentele de origine vegetală. Totodată, prin intermediul unor aminoacizi ca: cisteina, lizina, histidina, carnea favorizează absorbția fierului din alimentele vegetale.

Fierul din alimentele derivate din cereale se găsește sub forma unor complexe stabile (fitați), astfel încît biodisponibilitatea sa este redusă.

În mod asemănător, fierul din gălbenușul de ou nu se absoarbe întru totul, din cauza complexelor formate cu fosfați sau fosfoproteine.

2) **Factorii din afara lumenului intestinal** sînt reprezentați de:
a) gradul de saturație cu fier al organismului și b) intensitatea utilizării fierului.

Golirea rezervelor de fier prin sîngerări repetate activează de 2—6 ori absorbția fierului, iar stimularea eritropoietinei prin sîngerări, administrarea de săruri de cobalt sau eritropoietină mărește absorbția fierului de pînă la 5 ori față de normal.

Scăderea concentrației de Hb exercită, de asemenea, efect stimulant asupra absorbției fierului.

1.3.1.1.3. Transportul fierului

Transportul fierului de la mucoasa intestinală spre organele de depozit și spre organele producătoare de hemoproteine (hemoglobină, mioglobină, fermenți heminici) se face cu ajutorul transferinei sau siderofilinei (fig. 9 și 10).

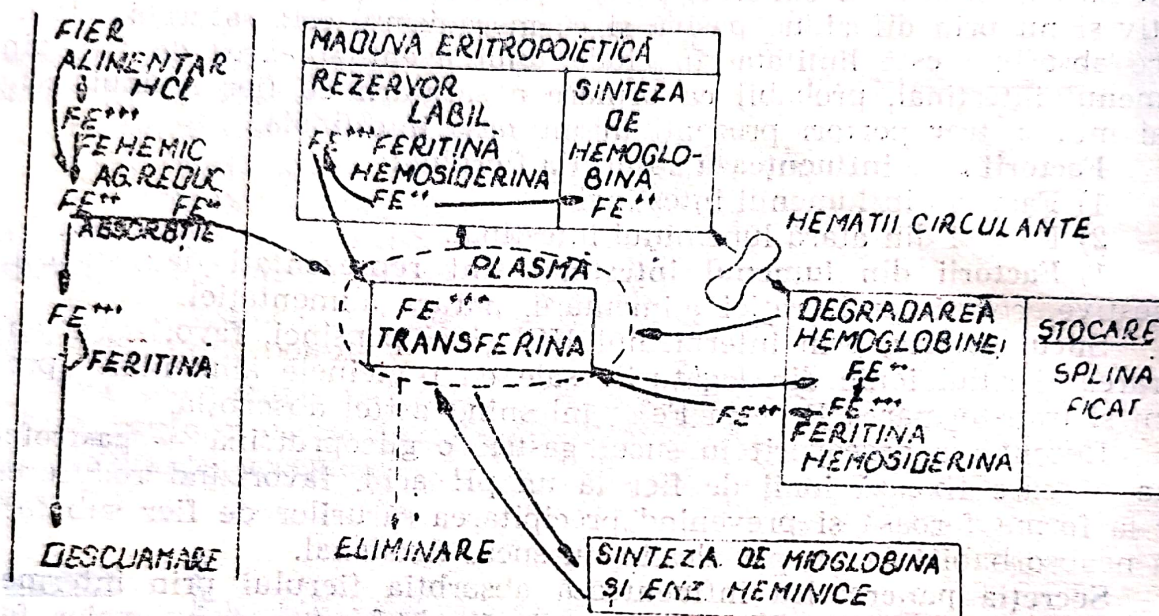


Fig. 9. — Circuitul fierului în organism.

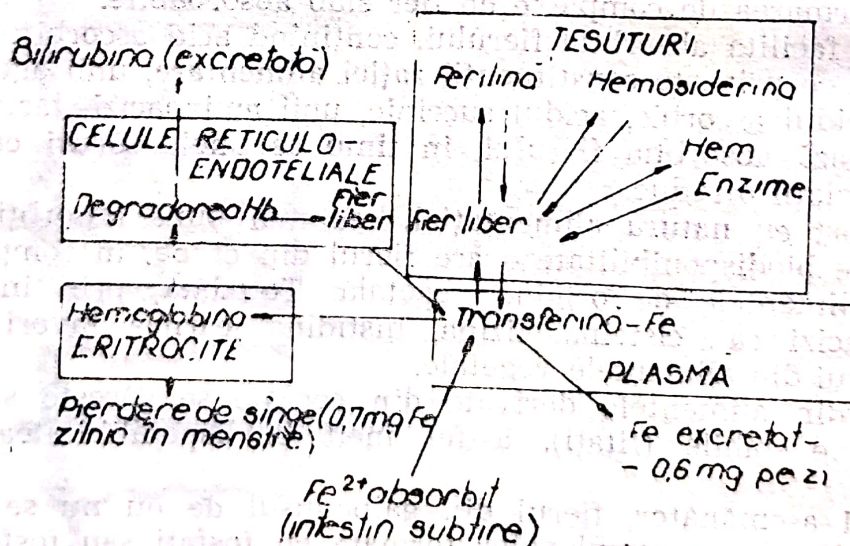


Fig. 10. — Transportul și metabolizarea fierului (după Guyton A. C., 1981).

Aceasta este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 88 000 și se află într-o concentrație plasmatică de 200—260 mg %.

Ea este sintetizată în principal în ficat, în celulele parenchimului hepatic, precum și în macrofagele țesutului limfoid.



Fiecare moleculă de transferină poate lega doi atomi de fier în stare trivalentă. În condiții normale, numai o treime din zonele disponibile de legare ale transferinei sînt ocupate.

Prin electroforeză s-au individualizat 21 variante de transferină determinate genetic, îndeplinind aceeași funcție în organism și diferind una de cealaltă prin câte un aminoacid.

S-a observat că fierul din plasmă, nelegat de transferină (de exemplu, în cazul absenței congenitale a transferinei) este toxic pentru organism.

1.3.1.1.4. Depozitele de fier din organism

Principalele organe capabile să înmagazineze fier sînt: **splina, ficatul, măduva osoasă și mușchii scheletici.**

La nivelul ficatului, fierul este depozitat în special în celulele parenchimatoase și mai puțin în celulele reticuloendoteliale. La nivelul splinei și măduvei osoase depozitarea are loc în special în celulele reticuloendoteliale.

Stocarea fierului se face sub formă de **feritină sau hemosiderină**. Feritina este forma obișnuită de depunere, în timp ce hemosiderina se produce doar în cazul unui exces de fier și numai după depășirea capacității de formare a feritinei.

Feritina este o substanță hidrosolubilă, alcătuită dintr-o proteină — **apoferitina** — și fier.

Apoferitina are o greutate moleculară de 460 000, iar fierul reprezintă 20—25% din molecula de feritină, fiind foarte fin dispersat, astfel încît la microscopul optic nu poate fi evidențiat folosind colorațiile uzuale pentru fier.

Rolul esențial al feritinei este de a depozita fierul rămas disponibil după sinteza produșilor heminici (hemoglobină, mioglobină, enzime cu hem).

Hemosiderina este un produs mai complex, insolubil în apă, avînd un conținut în fier mai mare ca feritina — 25—50%. Ea mai conține: proteine, hidrați de carbon, lipide, nucleotide, porfirine.

Spre deosebire de feritină, fierul pe care îl stochează este greu mobilizabil.

1.3.1.1.5. Utilizarea fierului

80—90% din fierul absorbit de intestin este utilizat pentru eritropoieză. Restul este folosit pentru sinteza de mioglobină și enzime heminice (citocromi, citocromoxidaze, catalaze), precum și pentru stocarea în celule ca rezervă.

Fierul necesar pentru sinteza de hemoglobină este captat din plasmă de către toate elementele tinere ale seriei roșii de la nivelul măduvei, procesul de captură fiind cel mai intens la nivelul proeritroblastilor și scăzînd progresiv de-a lungul seriei eritroblastice, paralel cu maturarea celulelor.

Mecanismul transferului fierului de pe transferină la celulele eritropoietice este insuficient cunoscut.

Celulele medulare ar putea capta fierul, atât de pe transferina plasmatică, cât și din macrofagele care au fagocitat și lizat eritrocitele îmbătrânite, prin fenomenul de rofecitoză (mai mulți eritroblaști înconjoară o celulă macrofagă și emit niște invaginații citoplasmatiche prin care pot primi de la macrofag „fier și alte elemente nutritive“) (fig. 11, 12 și 13).

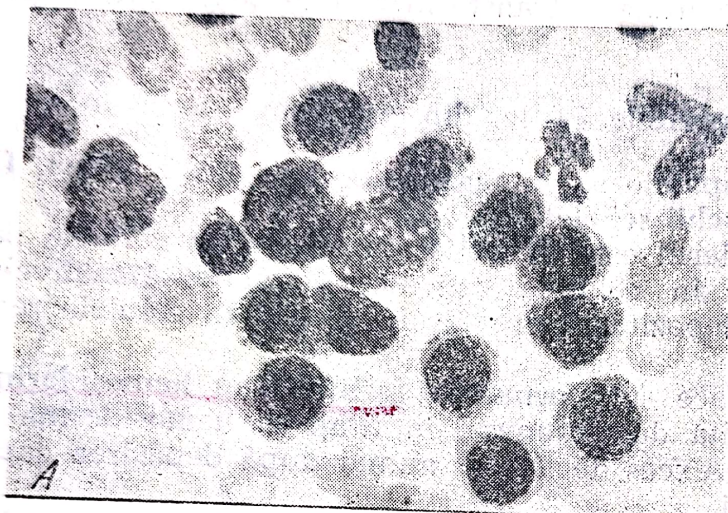
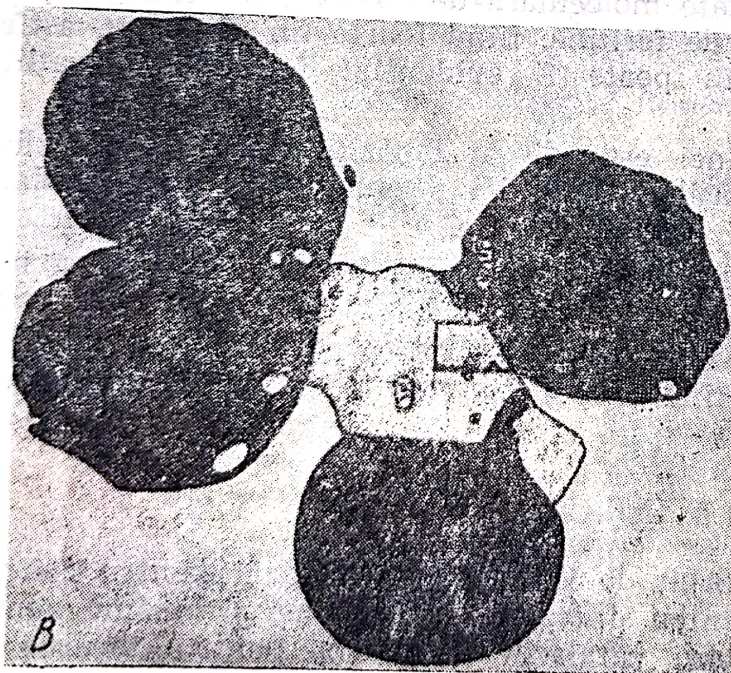


Fig. 11 A. Insulă eritroblastică. Colorație May Grünwald-Giemsa ($\times 3200$). În centru un macrofag cu marginile celulare imprecis delimitate, înconjurat de eritroblaști în diverse etape de maturare. B. Reprezentare schematică a unor detalii între suprafețele macrofagului central și a eritroblaștilor.



Fierul plasmatic, captat în măduvă, este fixat labil în stroma elementelor tinere din seria eritrocitară, iar fracțiunea neutilizată pentru o sinteză promptă de hemoglobină este încorporată sub formă de feritină, care poate fi cedată celulelor sistemului reticulo-endotelial din măduvă.

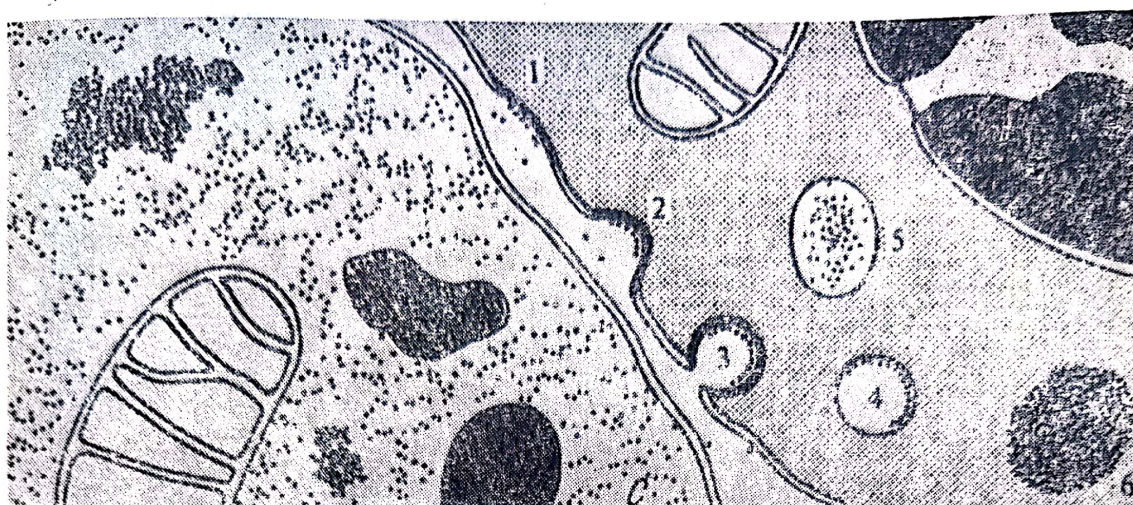


Fig. 11 C. Mărirea detaliilor cuprinse în chenarul din B : *în stînga* : macrofagul care conține numeroase molecule de feritină, dispersate sau înconjurate de o membrană. *În mijloc* : între membranele macrofagului și eritroblastului se găsesc molecule libere de feritină. *În dreapta* : eritroblastul cu diverse stadii de rofecitoză [molecule de feritină aderă la o porțiune specializată din membrana eritroblastică (1), care se invaginează (2 și 3), formează o veziculă (4) care pătrunde în interiorul celulei (5)] (după M. Bessis, 1977).

1.3.1.1.6. Eliminarea fierului

Eliminările de fier sînt minime, în general nedepășind 1 mg/zi. Căile de eliminare sînt multiple (tabelul 4) :

- urinară (sub 0,1 mg/zi) ;
- digestivă (0,3—0,5 mg/zi) : descuamarea celulelor intestinale, excreție biliară ;
- cutanată (pînă la cel mult 0,7 mg/zi) : transpirații, căderea părului, tăierea unghiilor.

Dată fiind existența acestor eliminări minime ale fierului din organism, conservarea sa este avantajoasă, dar în același timp există riscul acumulării excesive a fierului în cazul transfuziilor de sînge, administrării parenterale de fier sau absorbției anormale din intestin.

Tabelul 4

Căile de eliminare a fierului

Fecale	0,2—0,5 mg/zi
Urina	0,1 mg/zi
Transpirații	0,5 mg/zi
Menstre	3—4 mg/zi
Total	4—5 mg/zi

1.3.1.1.7. Transportul materno-fetal al fierului

În cursul sarcinii, fierul trece de la mamă la făt prin intermediul placentei, la nivelul căreia, după captarea din plasma maternă, este înmagazinat temporar sub trei forme : ca hem, ca fier legat de transferrină și ca fier neheminic (feritină și hemosiderină) (fig. 14).

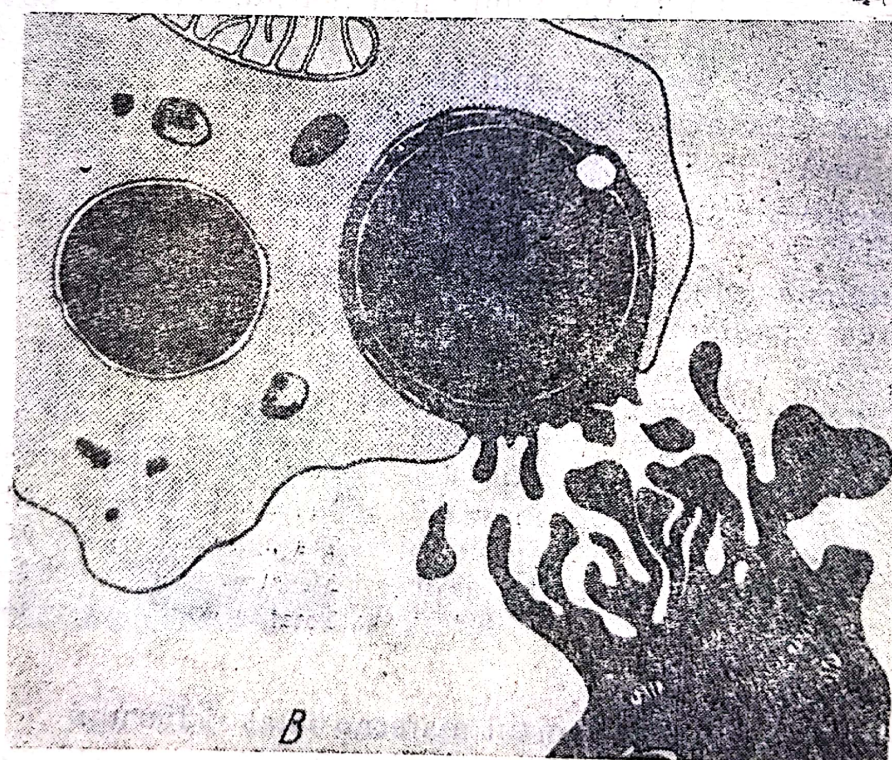
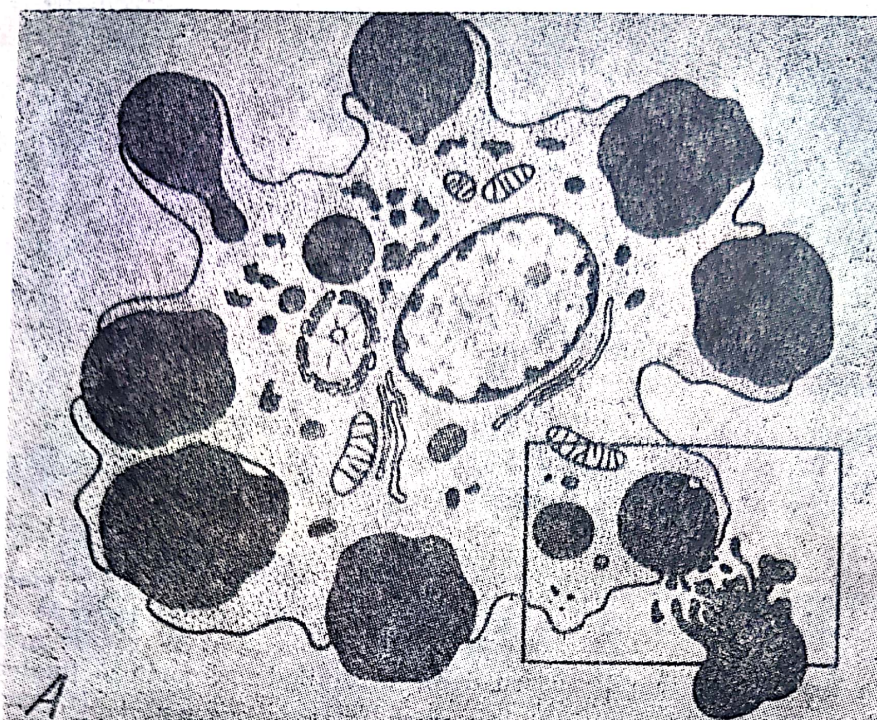


Fig. 12. A. Reprezentare schematică a insulei eritroblastice. În stînga sus: stadii ale fagocitozei și digestiei eritrocitelor îmbătrinite. În dreapta jos: stadii ale digestiei unui nucleu eliminat dintr-un eritroblast oxifil. B. Mărirea detaliilor din chenarul cuprins în schema anterioară (după Bessis M., 1977).

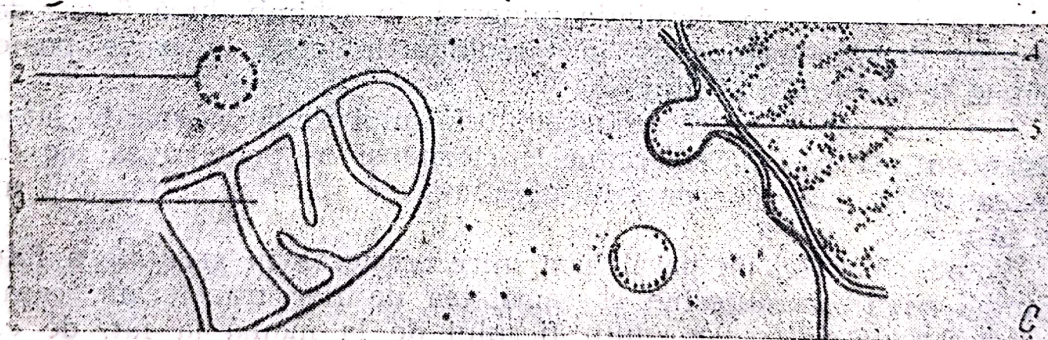
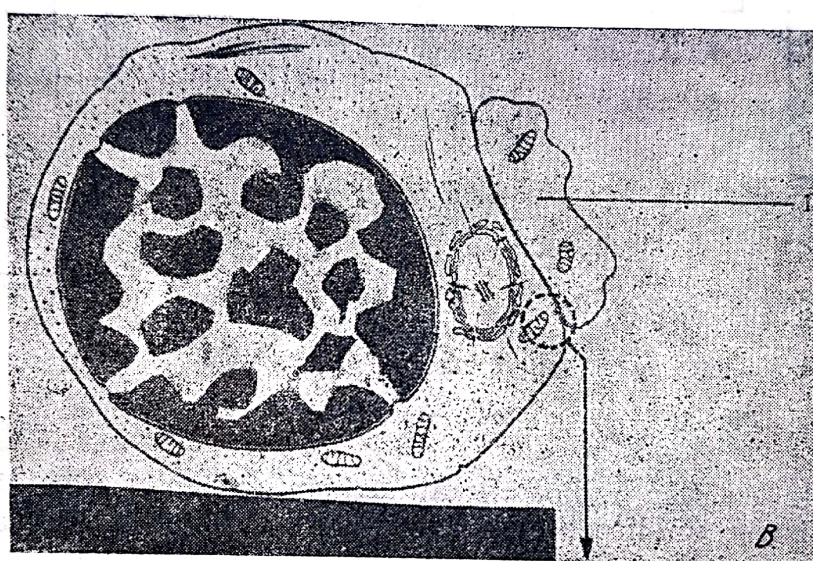
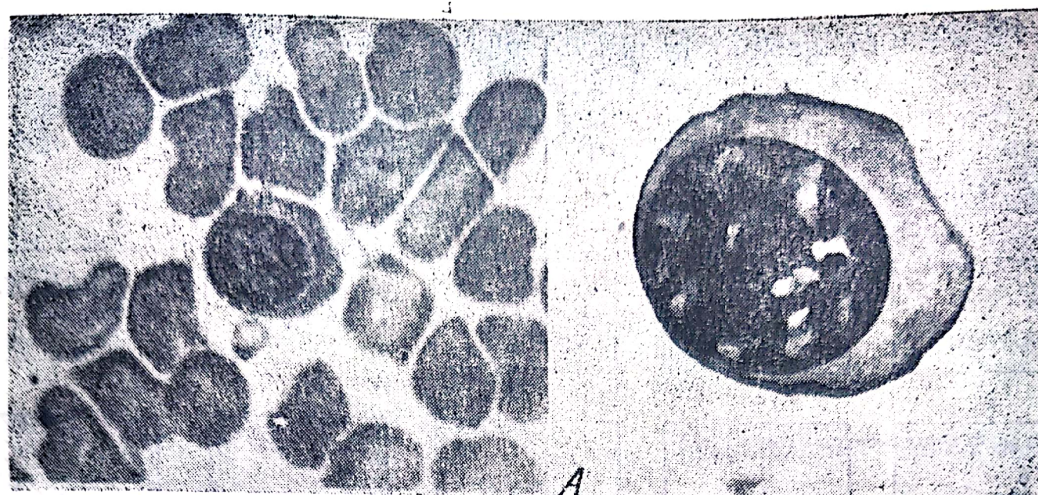


Fig. 13 A. Un eritroblast dintr-o insulă eritroblastică la care a rămas atașată o porțiune din citoplasma macrofagului central. Acest fragment citoplasmatic conține fier colorat cu metoda Perls. B. Microscopia electronică arată că eritroblastul din imaginea de mai sus nu conține siderozomi evidențiablei cu colorația Perls. C. Detalii asupra unei zone încercuite din imaginea de mai sus. Se poate observa că citoplasma macrofagului este plină de feritină (4), care se găsește și în spațiul intercelular, de unde intră în eritroblast prin rofeocitoză (5). În eritroblast toată feritina este sub formă dispersată (2), care nu este evidentă când se examinează cu microscopul optic. Mitochondria (3) nu conține fier (după Bessis M., 1977).

Fierul înmagazinat la nivelul placentei se leagă de transferina fătului, fiind transportat la țesuturile acestuia.

S-a demonstrat că atât captarea fierului din plasma maternă, cât și transportul acestuia spre țesuturile fătului sînt procese active, care necesită consum de energie.

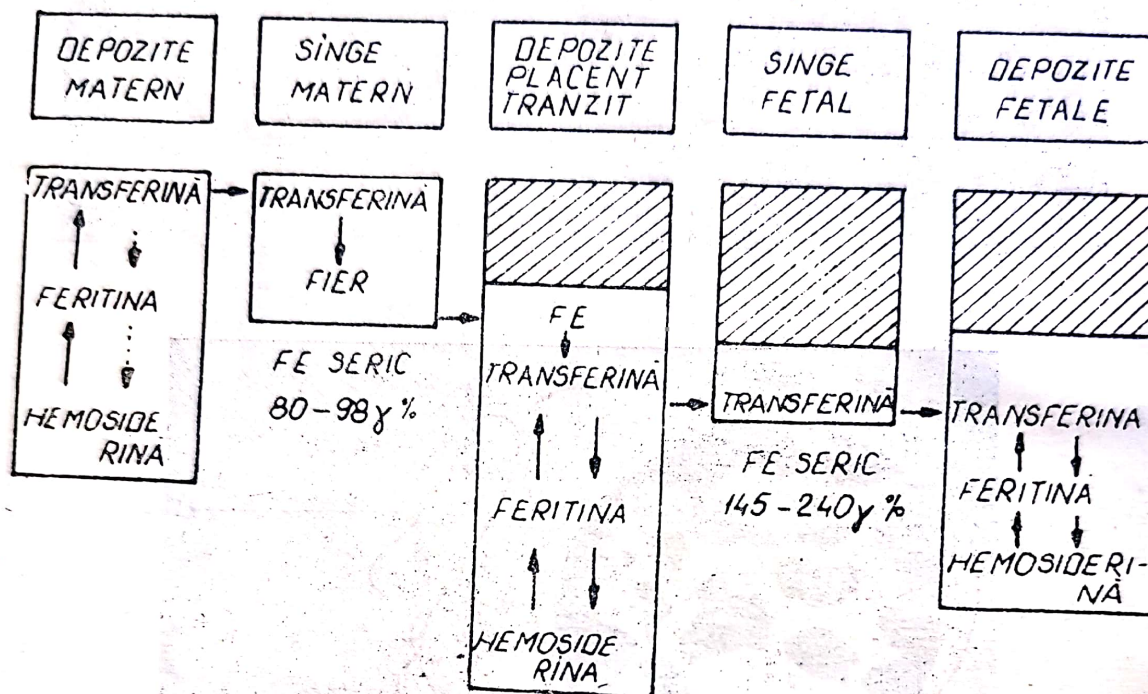


Fig. 14. — Transportul fierului de la mamă la făt.

Studiile cu fier radioactiv au evidențiat că la nivelul placentei există un sistem unidirecțional de pompare a fierului, totdeauna de la mamă la făt, nu însă și invers.

Astfel, dacă se injectează fier radioactiv în circulația fătului, fierul nu se regăsește în circulația maternă, în schimb după 6 ore de la injectarea de fier radioactiv în circulația maternă, o parte poate fi detectată în țesuturile fătului.

S-a mai constatat că transportul fierului de la mamă la făt este independent de nivelul sideremiei materne și că poate avea loc chiar și în condițiile unei concentrații plasmatice a fierului la făt mai mare decât la mamă.

Totodată există un paralelism între creșterea în greutate a fătului în cursul vieții intrauterine și cantitatea de fier transferată, ceea ce sugerează reglarea transportului fierului de la mamă la făt, de către acesta din urmă.

1.3.1.1.8. Conținutul în fier al fătului și nou-născutului

Transferul de fier de la mamă la făt este neglijabil în primele 2 trimestre de sarcină, ridicându-se la 4 mg/zi în al III-lea trimestru, astfel încât cantitatea totală de fier acumulată de făt la sfârșitul gestației este de aproximativ 300 mg.

S-a demonstrat că există o relație liniară între conținutul de fier și greutatea fătului și nou-născutului (tabelul 5).

Creșterea conținutului de fier al fătului în ultimul trimestru de sarcină este paralelă cu creșterea rapidă în greutate din această perioadă.

La copiii născuți prematur, deficitul de fier la naștere este proporțional cu deficitul în greutate.

Deoarece conținutul în fier și greutatea fătului cresc proporțional cu vârsta, fătul menține un conținut constant de fier de aproximativ 75 mg/kg pe toată durata gestației.

În ceea ce privește cantitatea de fier din organismul copilului la naștere, aceasta depinde de volumul total al hematiilor și de concentrația hemoglobinei.

Volumul total al hematiilor depinde de volumul sanguin, care, la rîndul său este dependent de greutatea la naștere, de momentul și metoda de ligaturare a cordonului ombilical, precum și de volumul transfuziei sanguine de la mamă la făt.

La nou-născuții la termen, volumul sanguin variază între 50—100 ml/kg (în medie 85 ml/kg).

La prematuri, volumul sanguin variază între 89—105 ml/kg. Acest volum sanguin crescut, raportat la greutate, la prematuri este rezultatul unui volum plasmatic crescut pe kg, volumul hematiilor/kg fiind similar cu cel al nou-născuților la termen.

Ligatura precoce a cordonului ombilical face ca volumul sanguin să fie în medie de 78 ml/kg la vârsta de 1/2 oră, în comparație cu 98,6 ml/kg la aceeași vîrstă după naștere, în cazul cînd ligatura s-a făcut mai tardiv (după 3—4 minute de la expulzie).

Metoda de secțiune a cordonului ombilical influențează de asemenea volumul sanguin.

Copiii ținuți după expulzie la 40 cm sub inserția placentei, datorită presiunii hidrostatice, cîștigă mai mult sînge, în comparație cu cei ținuți deasupra inserției placentei.

Rezultă astfel că, cel puțin teoretic, putem influența cantitatea de fier a nou-născutului printr-o ligatură mai tardivă a cordonului ombilical (după 3—4 minute), precum și prin plasarea copilului după naștere mai jos de inserția placentei.

Volumul sanguin care se schimbă între mamă și făt poate afecta mult volumul sanguin al nou-născutului și deci conținutul în fier.

Se știe că în 50% din sarcini, o parte din hematiile fătului trec în circulația sanguină a mamei, atît pe parcursul gestației cît și în momentul nașterii.

Aceste pierderi transplacentare de sînge variază între 0,5—40 ml, putînd ajunge în rare cazuri la 100 ml.

În afară de aceste transfuzii feto-materne, care duc la o reducere a volumului sanguin al nou-născutului și la o scădere a concentrației

Tabelul 5

Relația dintre conținutul în fier al organismului și greutatea fătului și nou-născutului

Greutate	Depozite de fier
1 500 g	120 mg
2 000 g	160 mg
2 500 g	200 mg
3 000 g	240 mg
3 500 g	280 mg

hemoglobinei, poate exista și o transfuzie de la mamă la făt, ceea ce duce la o creștere a volumului sanguin.

Cantitatea totală de fier din organismul nou-născutului variază între 50—100 mg/kg, cu o medie de 75 mg/kg la copiii a căror greutate la naștere depășește 2 kg.

Nou-născuții la termen au, după naștere, o cantitate absolută de fier de aproximativ 250—300 mg, dar diferențele privind volumul sanguin pot cauza diferențe între cantitatea de fier de ± 50 mg.

În concluzie, cantitatea de fier la naștere este **indicată de greutatea copilului**.

75% din capitalul de fier al nou-născutului se află în masa globulelor roșii și aproximativ 25% în organele de depozit.

La un copil ce cântărește 4 kg la naștere, 232 mg de fier se află sub formă de hemoglobină, 51 mg în ficat și splină, 16 mg sub formă de mioglobină și diverse forme de fier parenchimal.

În ceea ce privește sideremia, pînă în luna a V-a — a VI-a de sarcină, ea este mai scăzută la făt decît la mamă. După această perioadă, fierul seric al fătului crește treptat iar în ultimele 2 luni de sarcină este mai ridicat la făt decît la mamă. În prima zi după naștere are loc o scădere rapidă a fierului seric la nou-născut, pentru ca ulterior să crească treptat, astfel încît la sfîrșitul celei de-a doua săptămîni de viață variază între 125—141 mg%.

1.3.1.1.9. Relația dintre cantitatea de fier maternă și cea a fătului

Această problemă este destul de controversată. În orice caz s-a observat că nivelul hemoglobinei din singele cordonal al copiilor născuți din mame cu anemie feriprivă nu este diferit de cel al copiilor născuți din mame cu fier suficient și nu se observă nici o tendință la copiii născuți din mame anemice de a dezvolta în copilărie anemie prin carență de fier (29). Un studiu efectuat pe două loturi de copii: unul provenit din mame cu carență de fier și cu o CHEM scăzută (26%), iar celălalt provenit din mame cu o CHEM normală (32,5%) nu a evidențiat diferențe semnificative în nivelul mediu al hemoglobinei, determinat în primele 24 de ore de viață și la vîrsta de 3 luni (29). În mod asemănător, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește concentrația Hb în primele 96 ore de viață sau la vîrsta de 3 luni, la copii născuți din mame cărora li s-a administrat Fe-Dextran 400—1600 mg în luna a 6-a — a 7-a de gestație, în comparație cu copiii născuți din mame care nu au primit fier suplimentar (29). Deci, carența de fier a mamei nu implică apariția anemiei feriprive la copil*. Factori, cum ar fi: greutatea la naștere, rata de creștere, aportul de fier al dietei și hemoragiile, sînt cu mult mai importanți în determinarea anemiei feriprive la copii decît conținutul în fier al organismului matern.

Schimbări postnatale ale status-ului fierului.

Sînt legate de dinamica postnatală a eritropoiezei.

În cursul vieții intrauterine, datorită hipoxiei eritropoieza este deosebit de activă.

* Date recente (14, 53, 66) demonstrează însă că anemia feriprivă este mai frecventă la sugarii născuți din mame cu carențe în fier (multipare, mame care nu au primit în cursul sarcinii un supliment de fier).

După naștere, o dată cu creșterea saturației în oxigen a sîngelui arterial la 95% (față de 45% din timpul vieții intrauterine) eritropoieza scade și se produce o oarecare hipoplazie medulară, consecutiv încetării secreției la eritropoietină.

Concomitent are loc și o distrugere a hematiilor care este mai accentuată la prematuri.

Aceste modificări au loc în primele 6 săptămîni de viață. Fierul eliberat din distrugerea hematiilor este utilizat în parte pentru sinteza de mioglobină și hemenzime, dar cea mai mare parte este depozitată în ficat.

Concomitent se modifică și distribuția fierului în organism (tabelul 6).

Tabelul 6

Repartiția fierului în organism după vîrstă

	Prematur 1 500 g	Nou-născut la termen 3 500 g	1 an	Copil 30 kg
Fier Hb	97 mg	185 mg	325 mg	930 mg
Fier rezervă	15 mg	34 mg	—	120 mg
Fier tisular	10 mg	23 mg	73 mg	200 mg
Total	120 mg	242 mg	398 mg	1 250 mg

Dacă la naștere, 75% din fierul organismului se află sub formă de hemoglobină circulantă, la vîrsta de o săptămîină numai 40% din fier se află sub această formă.

Urmează o fază intermediară de 16 săptămîni la nou-născutul la termen și de 12 săptămîni la prematuri, în care numărul eritrocitelor și concentrația Hb cresc, prin reutilizarea fierului în sinteza hemoglobinei, o dată cu reluarea activității eritropoietinei, astfel încît în jurul vîrstei de 4 luni cantitatea de fier din hemoglobină este egală cu cea de la naștere.

Atît la copiii născuți la termen, cît și la cei născuți prematur, cantitatea de hemoglobină sintetizată este limitată de cantitatea de fier acumulată în depozite în perioada inițială de scădere a concentrației hemoglobinei și de distrugere a eritrocitelor.

După vîrsta de 4—5 luni la copiii născuți la termen și după 2—3 luni la prematuri, rezervele de fier sînt epuizate și dacă alimentația rămîne exclusiv lactată există riscul instalării unei adevărate anemii prin carență de fier.

Schimbările postnatale în cantitatea de fier sînt reflectate și în conținutul în fier al ficatului, care crește de la aproximativ 30 mg la naștere la aproximativ 100 mg la vîrsta de 3 luni, după care scade, întrucît cerințele pentru eritropoieză depășesc cantitatea de fier absorbită.

1.3.1.2. Vitamina B₁₂

Sub numele de vitamină B₁₂ se denumesc un grup de compuși chimici înrudiți, cobalaminele, din care :

- formele naturale sînt metilcobalamina și adenosilcobalamina și sînt metabolic active ;

- formele farmacologice (ciancobalamina și hidroxicobalamina) sînt mai stabile chimic.

a) **Sursele nutriționale de vitamină B₁₂** sînt în special alimentele de origine animală (ficatul, carnea de pește, produsele lactate). Vitamina B₁₂ este virtual absentă în fructe, cereale, legume, de unde prezența semnelor de deficiență vitaminică în cazul regimului strict vegetarian.

b) **Metabolismul vitaminei B₁₂. Absorbția.** Vitamina B₁₂ din sursele nutriționale este legată de proteine. Legătura cobalamină-proteină este ruptă sub efectul secreției clorhidropeptice gastrice. Cobalaminele astfel eliberate se leagă de două proteine prezente în sucul gastric :

- Factorul intrinsec (factorul Castle, F.I.), care este o glicoproteină sintetizată de celulele parietale fundice.

- Liganzii R (cobalofilinele), care sînt ubicuitari întîlniți și în salivă, secreția lacrimală, polimorfonucleare și ser (transcobalaminele I și III). Vitaminele B₁₂ au o afinitate mai mare pentru liganzii R, dar factorul intrinsec are o specificitate mai mare pentru nucleul cobalaminic și joacă rolul hotărîtor în absorbția vitaminelor B₁₂; vitamina B₁₂ legată de liganzii R nu se absoarbe digestiv. Complexul B₁₂—ligand R este disociat sub acțiunea enzimelor pancreatice ; cobalaminele, astfel eliberate, se leagă în intestin de noi molecule de factor intrinsec, fiind astfel apte pentru absorbție.

Complexul B₁₂—F.I., ajuns în ileonul distal, se fixează pe receptori specifici și pătrunde apoi în enterocit. F.I. nu este absorbit, vitamina B₁₂ apare în sîngele portal legată de transcobalamina II (TC II). TC II este indispensabilă, de asemenea, pentru transferul vitaminei B₁₂ în măduva osoasă și alte țesuturi.

Transportul plasmatic al vitaminei B₁₂ este realizat prin :

- transcobalamina I (TC I), care leagă majoritatea vitaminei B₁₂ din ser, dar sub o formă neutilizabilă de către țesuturi ;

- transcobalamina II (TC II), care este indispensabilă și pentru transferul la nivelul organelor țintă ;

- transcobalamina III (TC III), minoritară, dar care ar putea livra o mică parte din vitamina B₁₂ absorbită măduvei osoase.

Depozitarea tisulară se realizează în special la nivel hepatic ; depozitele prenatale și achiziționate în primul an de viață se epuizează în aproximativ 2—3 ani după naștere.

Din plasmă, vitamina B₁₂ se repartizează în țesuturile țintă (în special măduva osoasă, SNC, ficat, intestin), care au capacitatea de a utiliza vitamina B₁₂. La nivel tisular există receptori specifici pentru complexul B₁₂—TC II.

După pătrunderea în celulă, complexul vitamina B₁₂—TC II este digerat de către lizozomi.

Cobalaminele intracelulare eliberate din legătura cu TC II acționează în calitate de coenzime, legîndu-se de 2 apoenzime și participînd astfel la sinteza a două enzime specifice : metilmalonil CoA-mutaza din mitocondrii și homocistein-metionin-transferaza din citosol.

Enzimele în componența cărora intră vitamina B₁₂ intervin în două reacții esențiale :

- conversia propionil CoA la succinil CoA ;
- metilarea homocisteinei și producerea metioninei.

Funcțiile metabolice ale vitaminei B₁₂ sînt legate de **metabolismul acizilor nucleici** în țesuturi (metabolismul purinelor, al metalului labil), care sînt esențiale pentru maturarea în seria eritroblastică și importante în metabolismul normal al SNC.

Eliminarea cantităților în exces față de necesarul metabolic se face pe cale digestivă (eliminarea fecală a cantităților în exces din aport) și pe cale renală.

c) **Condițiile de producere a deficitului de vitamină B₁₂.** În funcție de etapa din metabolismul cobalaminelor care este perturbată, se descriu :

Carența nutrițională, care este rară în practica pediatrică. Se întâlnește la :

- nou-născutul și sugarul alimentat natural, ale căror mame au carență vitaminică ;
- copilul mai mare, în condițiile unor regimuri unilaterale prelungite (regimuri vegetariene).

Tulburările de absorbție în cadrul cărora se descriu :

- **malabsorbția de origine gastrică :**
 - deficitul congenital al factorului intrinsec ;
 - anomalia funcțională a factorului intrinsec (deficit calitativ, excepțional de rar) ;
 - anemia pernicioasă juvenilă.
- **malabsorbția de origine intestinală :**
 - malabsorbția pancreatică (insuficiența pancreatică exocrină, în care manifestările de deficiență vitaminică sînt totuși rare) ;
 - malabsorbția legată de afecțiuni intestinale (care se acompaniază frecvent de anemii megaloblastice) : rezecții ileale, ileita Crohn, tuberculoza ileală, uneori în celiakie, în caz de perturbare a florei intestinale*, în malnutriția proteinică severă, malabsorbția intestinală selectivă a vitaminei B₁₂ (cu proteinurie, fără insuficiență renală, datorită unui deficit de transport intestinal și denumită boala Imerslund-Gräsbeck).

Anomalii de transport plasmatic al vitaminei B₁₂ :

- deficitul congenital al transcobalaminei II ;
- anomalia funcțională a transcobalaminei II (rară)**.

Anomaliile de utilizare a vitaminei B₁₂ Cel mai des este vorba de perturbarea metabolismului tisular al vitaminei B₁₂. În această categorie se includ :

- tulburarea izolată a conversiei intracelulare în adenzilcobalamină ;

* Proliferarea unor bacterii care pot degrada cobalaminele active, transformându-le în forme neresorbabile și/sau inactive metabolic.

** Aceasta realizează fie o incapacitate de legare a vitaminei B₁₂ de către transcobalamina II, fie perturbarea cedării vitaminei legate receptorilor tisulari pentru vitamina B₁₂.



- incapacitatea de sinteză a metilcobalaminei la nivelul celulelor organelor țintă;

- oxidarea în exces a coenzimelor active, mimînd deficitul de adenzil-cobalamină și metil-cobalamină, care se pare că se realizează în cursul carenței de vitamină E la prematur.

1.3.1.3. Acizii folici

Acizii folici constituie un grup de compuși înrudiți, derivați ai acidului folic (acid pteroil-glutamic) și avînd drept comun în structură: nucleul pteridinic, acidul paraaminobenzoic și acidul glutamic.

a) **Sursele nutriționale.** Folații alimentari se găsesc în principal sub formă de glutamați. Sursele de folați în dieta sugarului sînt:

- laptele matern (conținut mai scăzut decît în laptele de vacă, dar legarea folaților la o proteină transportoare specifică le crește bio-disponibilitatea);

- laptele de vacă (conținut crescut);
- ficatul de bovine (conținut crescut);
- unele legume verzi (spanacul, lăptucile);
- grăsimile din soia;
- drojdia de bere (conținut crescut).

b) **Metabolismul acidului folic. Absorbția.** În tractul gastrointestinal poliglutamații acidului folic sînt deconjugăți, sub acțiunea unei conjugaze specifice. Urmează absorbția lor, care se efectuează în principal în intestinul proximal (duoden, jejun).

- **Depozitele tisulare**, în general reduse, sînt realizate la nivel hepatic.

După absorbție, folații se repartizează pe cale plasmatică în organele țintă: măduva osoasă, sistemul nervos, organele cu diviziune celulară rapidă și metabolism crescut al acizilor nucleici (intestin). La nivelul organelor țintă se realizează transformarea acidului folic în derivați activi (care sînt derivați reduși, hidroxilați).

Derivații activi își exercită acțiunile metabolice specifice (intervenția în sinteza purinelor și pirimidinelor, metabolismul radicalilor C_1), care fac posibile efectele fiziologice ale acidului folic.

Excreția cantităților în exces față de necesar se produce pe cale fecală și urinară.

c) **Condiții de apariție a carențelor de acid folic în pediatrie:**

Carența nutrițională este rară. R.D.R. se realizează în condiții de aport alimentar corect. Deficiența nutrițională în acid folic se produce în situații ca:

- folosirea laptelui de capră în alimentația sugarului;
- folosirea regimurilor sintetice (pentru unele intoleranțe la dizaharide);
- nutriția parenterală exclusivă, prelungită.

Tulburarea absorbției gastrointestinale a folaților:

- chelarea folaților alimentari și împiedicarea absorbției acestora (colestiramina);
- rezecția chirurgicală a intestinului proximal;
- boli inflamatorii intestinale cronice, care interesează în special duodenul și jejunul (de exemplu intoleranța la gluten);

- anomalia congenitală a absorbției folaților (rară);
- interferența unor medicamente cu procesele de absorbție intestinală a fosfaților (de exemplu hidantoina).

Depozite tisulare insuficiente (situație întâlnită la prematur).

Carențe de activare și utilizare a folaților :

- necesar crescut* (anemiile hemolitice cronice, anemiile sideroblastice, unele poliglobulii, leucemii și procese mieloproliferative);
- anomalii congenitale de metabolism (rare, deficitul de formiminotransferază, deficitul de metilentransferază, de ciclohidrolază, de reductază etc.);
- interferența unor medicamente cu procesele de activare și utilizare a folaților la nivel tisular (aminopterine, metotrexatul, unele medicamente antiparazitare — pirimetamina, proguanil, cicloguanil —, unele chimioterapice : trimetoprimul folosit pe termen lung, HIM, anticonvulsivantele ca hidantoina, unele antibiotice : cicloserina).

1.3.2. Biosinteza hemoglobinei

Biosinteza componentelor structurale ale moleculei de hemoglobină cuprinde :

- biosinteza hemului ;
- biosinteza globinei.

1.3.2.1. Biosinteza hemului

Hemul reprezintă un complex metalic format dintr-un atom de fier așezat în centrul unei protoporfirine.

Biosinteza hemului constă în sinteza nucleului protoporfirinic, urmată de inclavarea fierului.

Procesul se desfășoară în mai multe etape, cele inițiale și terminale având loc în mitocondrii și cele intermediare în citoplasmă (fig. 15).

Sinteza nucleului complex al porfirinei pornește de la elemente foarte simple și anume de la glicocol prezent din abundență în toate celulele și succinil-CoA, forma activată a acidului succinic, rezultat în cadrul ciclului acizilor tricarboxilici (Krebs) prin oxidarea acidului α -cetoglutaric, sub influența unei oxidaze specifice. Prin condensarea acestor 2 precursori simpli la nivel mitocondrial sub influența Δ -aminolevulinic sintetazei (ALA-sintetază), având drept coenzimă piridoxalfosfatul și cu energia procurată de ATP, se formează un acid cetonc liniar cu 5 atomi de C (acidul α -amino- β -cetoacidipic) care fiind foarte instabil se decarboxilează spontan, rezultând acidul Δ -aminolevulinic (J. Bernard, 1976).

Etapa următoare care se desfășoară extramitocondrial, constă în condensarea alcoolică a 2 molecule de acid Δ -aminolevulinic, așezate nu paralel (C_1-C_1 , C_2-C_2 - - -), ci oblic (C_1 fără corespondent, C_2 în dreptul lui C_1 din cealaltă moleculă și apoi în continuare. C_5 din cea de-a doua moleculă fiind, de asemenea, fără corespondent). Reacția este catalizată de Δ -aminolevulinicdehidraza, o metaloenzimă citoplas-

- În toate aceste situații intervine, evident, și epuizarea depozitelor de acid folic.

matică conținând Cu, cu greutate moleculară 240 000—250 000; se formează porfobilinogen.

Urmează condensarea a 4 molecule de porfobilinogen, care duc la formarea cromogenului, respectiv uroporfirinogenului. Acesta, prin decarboxilări masive, dă naștere la copro- și protoporfirinogen.

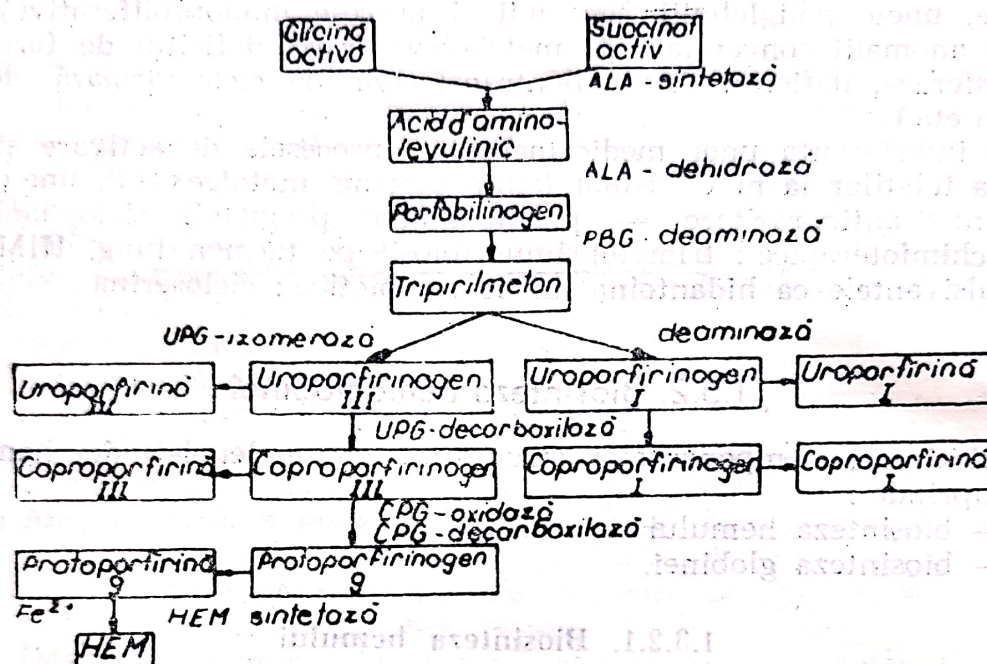


Fig. 15. — Etapele biosintezei hemului (după I. Bernard și colab., 1976, modificat).

Convertirea coproporfirinogenului în protoporfirină, singura protoporfirină ce intervine în linia directă de biosinteză a hemului, reprezintă a treia etapă oxibiotică, cu localizare mitocondrială. Această etapă se realizează în mai multe faze succesive, cu formarea unui intermediar, posedând trei reziduuri propanoice și o grupare vinil.

Enzima care catalizează acest proces, coproporfirinogenoxidaza, este foarte specifică, acționând numai pe izomerul III al coproporfirinogenului. În organism însă există atât izomerii I, cât și III ai porfirinelor.

Transformarea celor doi izomeri unul în altul ar necesita o degradare completă și o resinteză moleculară. Acest proces este însă catalizat de alte două enzime: porfobilinogendezaminaza și porfobilinogenizomeraza. Aceasta din urmă, acționând asupra unui produs intermediar între porfobilinogen și uroporfirinogen, orientează reacția către izomerul III.

Insertia fierului în protoporfirină este realizată de hemsintetază (ferochelatază) la nivelul mitocondriilor; se formează hemul. Sinteza hemului are loc nu numai în celulele imature ale seriei eritroide din măduva osoasă, dar și în alte țesuturi care posedă echipamentul enzimatic necesar biosintezei hemului și în special în ficat. Celulele medulare ale seriei roșii conțin 500—1 000 ori mai mult hem decât hepatocitele, deoarece sintetizează hemul de 7 ori mai rapid decât ficatul.

Biosinteza hemului este intim corelată cu cea a proteinelor celulare, în special cu cea a globinei, cei doi componenți ai Hb fiind sintetizați în cantități aproape echimoleculare. Biosinteza adecvată a hemului este rezultatul acțiunii unor mecanisme de control de tip **feedback**, care se exercită asupra unor reacții enzimactice ce se desfășoară intramitocondrial și intracitoplasmatic. Aceste mecanisme sînt parțial cunoscute.

1.3.2.2. Biosinteza globinei

Globina este o proteină constituită din 4 lanțuri polipeptidice identice 2 cîte 2 și care, spre deosebire de hem, identic la toate speciile, prezintă diferențe de la o specie la alta și chiar la aceeași specie în cursul dezvoltării ontogenetice. Sinteza lanțurilor polipeptidice ale globinei are loc în eritroblaști în stadiul de bazofilie.

Globina, similar celorlalte proteine, se sintetizează pe baza unui program genetic înscris în ADN și la nivelul ribosomilor.

1.3.2.3. Cuplarea hemului cu globina

Procesul cuplării principalilor constituenți ai globinei nu este încă elucidat, nefiind cunoscut nici cum se unesc lanțurile pentru a forma globina și nici în ce stadiu se fixează hemul pe lanțurile globinei.

Corelațiile dintre sinteza hemului și cea a globinei au un rol important în reglarea sintezei de Hb.

Combinarea hemului cu lanțurile globinice se face probabil în apropierea poliribosomilor, ceea ce implică transportul hemului de la mitocondrii la microsomi. Nu se cunoaște modalitatea de transport extramitocondrial al hemului, dar probabil că se realizează de către anumite „transportori“, de care hemul se separă datorită mării afinități a lanțurilor globinice.

Biosinteza Hb este strîns legată de maturarea elementelor seriei eritroide, pe parcursul diferențierii nucleul acestor celule devine tot mai mic și în final dispare, locul său fiind luat de Hb. Acumularea de Hb este sigură în stadiul de eritroblast policromatofil, dar prezența Hb poate fi evidențiată din stadiul de proeritroblast, prin acumularea de m ARN, martor al inițierii biosintezei globinei precum și direct prin microspectrofotometrie.

Biosinteza Hb, care se desfășoară intens în celulele medulare ale seriei roșii, continuă mult încetinită și în reticulocite, atît timp cît persistă poliribosomii.

1.3.2.4. Compoziția chimică și structura moleculei de Hb

Progresul cel mai important în acest domeniu a fost stabilirea compoziției chimice exacte a hemoglobinei normale (A_1) și a numeroase hemoglobine anormale.

Hemoglobina A este formată din două perechi de lanțuri polipeptidice : alfa și beta, în care se succed 19 tipuri diferite de aminoacizi : lanțul alfa conține 141 aminoacizi, iar lanțul beta 146 aminoacizi (fig. 16).

Lanțurile polipeptidice interacționează (deși nu s-a stabilit existența unor legături de ordin chimic între subunități), ceea ce face ca molecula să devină mai mică după fixarea oxigenului.

Compoziția hemoglobinelor anormale diferă de structura normală prin înlocuirea unui aminoacid în lanțurile polipeptidice printr-un alt

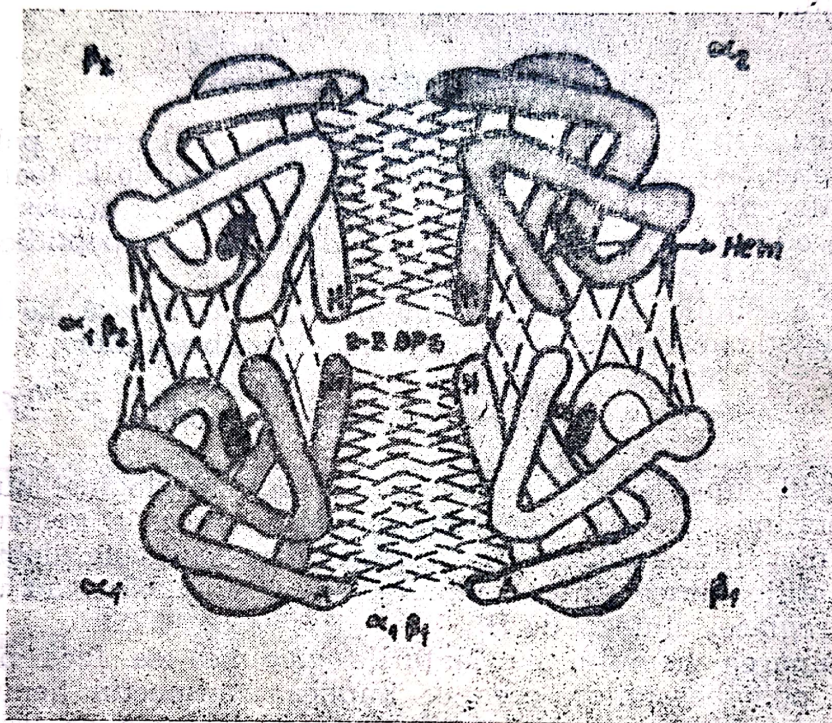


Fig. 16. — Structura spațială a moleculei de hemoglobină evidențiind cele două perechi de catene polipeptidice (α și β) și cele 4 grupări hem.

aminoacid sau prin înlocuirea integrală a unuia sau a ambelor lanțuri polipeptidice din molecula de Hb normală, cu lanțuri polipeptidice caracteristice vieții fetale.

1.3.2.5. Tipuri de hemoglobine normale și patologice (tabelul 7)

Tabelul 7

Tipuri de hemoglobine normale și patologice (după A. Vîlcu, 59)

I. Tipuri de hemoglobine normale și patologice, fără modificări mutaționale

A. Hemoglobine normale în cursul evoluției ontogenetice

1. Hb embrionare: Hb Gower 1, Hb Gower 2
2. Hb fetală: Hb F
3. Hb adulte:

a — Hb majoră: A_1 (circa 98%)

b — Hb minoră: A_2 sau minoritară (2—3%)

B. Hemoglobine cu modificări nemutaționale (chimice sau secundare)

1. Hb A_3 cu o modificare a migrării electroforetice provocată, probabil, de oxidarea unei grupări SH în lanțul β ;
2. Hb A_{1a} , A_{1b} , A_{1c} , etc. sînt constituenți normali detectați cromatografic
3. Hb Koelicker (Hb A_2 $^{141}\text{Arg} \rightarrow \text{O}$), deleția ultimului acid aminat, dobîndită, probabil, prin acțiunea carboxipeptidazei plasmatice
4. Hb Pb este o hemoglobină cu migrare lentă, întîlnită în intoxicațiile cu Pb.

II. Modificări de hemoglobină prin alterare genică

- A. Hemoglobine prin anomalii ale genelor structurale (calitative): Hb S, Hb C, Hb E etc.
- B. Hemoglobinoze rezultate din afectarea genelor reglatoare (cantitative): sindromul talasemic.

III. După consecințele clinice induse

- A. Fără manifestări clinice (mutații „liniștite”): majoritatea mutațiilor pe lanțurile de structură, precum și stările cu persistența Hb F
- B. Cu manifestări clinice
 1. Grave: Hb S, Hb instabile, talasemiile
 2. Moderate (chiar și în formele homozigote): Hb C, Hb E etc.

IV. După răspândirea în populația globului

- A. Cu răspândire în masă: talasemie β , Hb S, Hb C, Hb D și Hb E.
- B. Cu răspândire restrânsă sau sporadică: celelalte mutații.

V. După cantitatea și tipul de Hb anormală

- A. Hemoglobinopatii homozigote (cu tara moștenită de la ambii părinți): formele clinice sînt evidente (de exemplu în Hb CC), altele sînt foarte grave (de exemplu în Hb SS)
- B. Hemoglobinopatii heterozigote (cu tara moștenită de la unul din părinți): formele clinice sînt mai atenuate (Hb AS etc.) sau inaparente (Hb AE etc.).
- C. Hemoglobinopatii dublu heterozigote: gravitatea clinică este asemănătoare celor homozigote, cu aspecte intermediare între cele două forme:
 1. Hemoglobinopatii combinate ale lanțurilor de structură: Hb SC (ambele pe lanțul β), Hb SG (pe lanțuri diferite)
 2. Hemoglobinopatii combinate ale lanțurilor structurale cu cele reglatoare: Hb S + talasemie.

VI. După consecințele asupra configurației funcției și stabilității moleculei de hemoglobină

- A. Cu apariția de structuri pentenare (polimerizarea moleculelor de hemoglobină în eritrocite)
 1. Cu prezența de tactoizi (polimerizare în baghete) Hb S
 2. Cu prezența de corpi Heinz (polimerizare globuloasă): Hb Zürich, Hb Köln, Hb București etc.; acestea se mai numesc Hb instabile; clinic se caracterizează printr-o mare predispoziție la hemoliză.
 3. Cu formare de cristale: Hb C.
- B. Cu funcție anormală a hemului (Fe trivalent): hemoglobinopatiile methemoglobinizante (tip Boston, Iwate, Saskatoon, Hyde Park etc.).
- C. Cu afinitate anormală pentru oxigen:
 1. Cu afinitate crescută (poliglobulie): Hb Chesapeake
 2. Cu afinitate scăzută: Hb Kansas
 3. Cu legarea anormală a hemului de globină: 2 hem/4 globine; Hb Gun Hill ($\alpha_2 \beta_2$ cu deleția 91—97)

VII. După numărul de mutații în același lanț

Hemoglobinopatia cu dublă anomalie: Hb S + Hb C tip Harlem (explicată fie prin crossing over, fie prin apariția unei mutații la un bolnav cu siclemie)

VIII. După lungimea lanțului polipeptidic mutant

- A. Hemoglobine cu lanțuri scurte (deleții): Hb Gun Hill
- B. Hemoglobine cu lanțuri lungi: Hb Tak cu un plus 10 acizi aminați la capătul C terminal al lanțului β

IX. Aranjamente anormale ale tetramerilor polipeptidici și apariția de lanțuri polipeptidice hibride

- A. Cu tetrameri omologi: Hb H (β_4), Hb Bart's (γ_4), Augusta 1 (β_4^S), Augusta 2 (β_4^C)
- B. Globine cu lanțuri hibride: Hb tip Lepore (fuziune între porțiunea incipientă a lanțului β cu porțiunea terminală a lanțului Δ).

1.4. Alte sisteme enzimatice ale eritrocitului

În ultimii ani, cercetările au evidențiat o serie de biocomponenți ai eritrocitului, care, deși nu iau parte decât la transportul de oxigen, asigură o desfășurare normală a hematiei pe parcursul celor 120 de zile de viață.

Este vorba de componentele biochimice ale membranei celulare, precum și de un număr de câteva zeci de enzime, grupate în câteva sisteme, menite să asigure stabilitatea biochimică a membranei, a hemoglobinei, precum și compoziția ionică a hematiei, în limitele fiziologice.

Pentru menținerea integrității sale morfofuncționale, eritrocitul are nevoie de energie; ea rezultă în urma degradării glucozei, proces care se desfășoară pe două căi:

— aproximativ 90% din glucoza metabolizată este transformată pe calea anaerobă Embden-Meyerhof în lactat, rezultând concîmitent două molecule de ATP și două molecule de NADH redus (fig. 17).

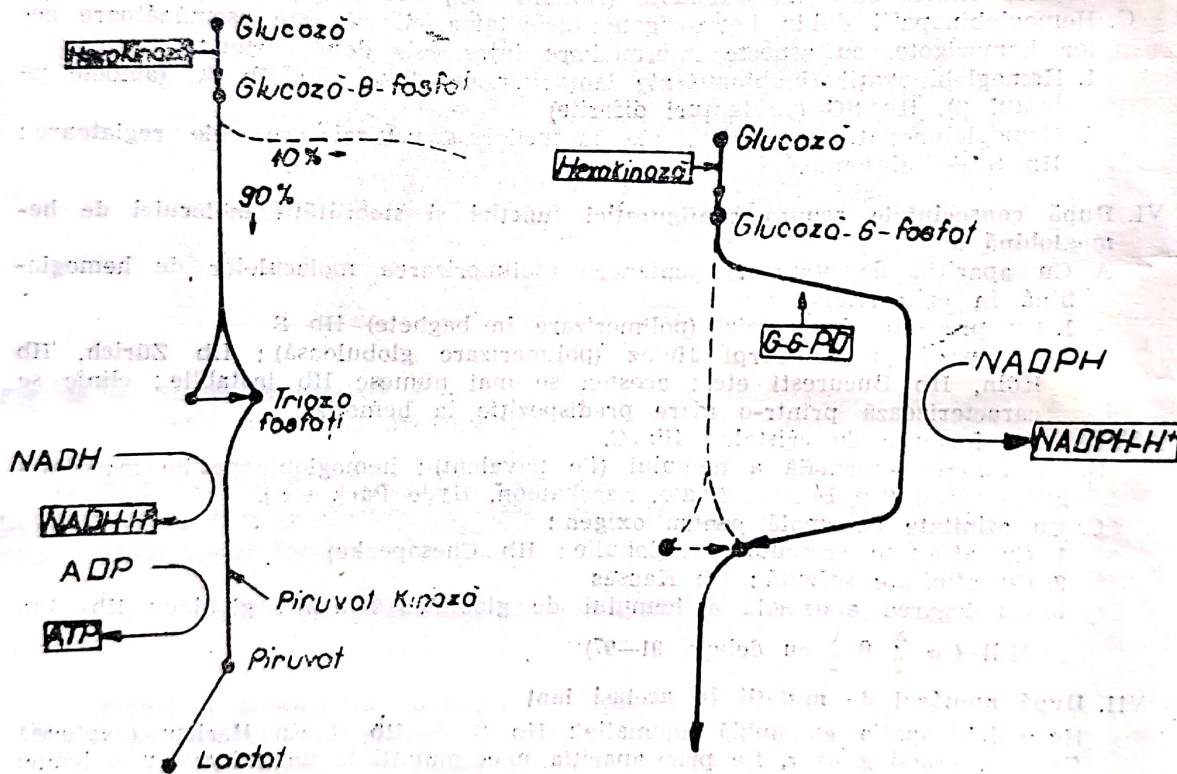


Fig. 17. — Schema căii principale a glicolizei. Fig. 18. — Schema căii pentozelor.

— aproximativ 10% glucoză trece prin șuntul oxidativ hexozo-monofosfat, transformându-se în pentoză și apoi în intermediari ai căii glicolitice Embden-Meyerhof, metabolizându-se în final pînă la lactat.

Pe această cale se formează NADPH care intervine în reacția de reducere a glutatyonului oxidat și în menținerea hemului funcțional (cu fier feros) (fig. 18).

Scanned with OKEN Scanner



- 



2. Anemiile hipocrome

2.1. Clasificarea anemiilor

Tulburarea centrală în anemii este scăderea cantității de hemoglobină funcțională din circulație și deci a capacității sîngelui de a transporta oxigenul.

Această tulburare este comună tuturor tipurilor de anemie.

Alegerea concentrației sanguine a Hb ca indice pentru definirea anemiei este justificată de faptul că atât consecințele anemiilor cît și mobilizarea mecanismelor compensatorii depind de capacitatea sîngelui de a transporta O_2 , iar alți indici eritrocitari ca volumul eritocitar mediu (VEM) și concentrația medie eritocitară de Hb (CHEM) prezintă mari variații în diversele tipuri de anemii.

Consecințele anemiilor depind de modul de instalare și gravitatea lor, precum și de capacitățile reactive ale organismului.

În anemiile instalate acut, în special în cele posthemoragice, manifestările cele mai grave sînt cele hemodinamice, deoarece pierderile sanguine produc hipovolemie și chiar stări de șoc, cînd fluxul sanguin tisular scade sub un anumit nivel critic necesar desfășurării metabolismului celular.

Hemolizele acute severe pot, de asemenea, determina manifestări similare și stări de șoc prin mecanisme mai ample.

În anemiile instalate lent și progresiv hipovolemia lipsește, deoarece pe măsură ce scade volumul eritocitar crește cel plasmatic, de aceea consecințele vor fi datorate hipoxiei tisulare, care, pe de o parte produce alterări directe celulare și, pe de altă parte, mobilizează mecanismele compensatorii.

Manifestările clinice datorate acestor efecte ale hipoxiei, asociate celor provocate de modificările reologice, constituie sindromul anemic.

Mecanismele compensatorii eritrocitare și sistemice izbutesc ca în anemiile ușoare și moderate să mențină aproape normală aprovizionarea tisulară cu O_2 , de aceea aceste anemii sînt deseori asimptomatice.

În schimb, în anemiile severe compensarea hipoxiei tisulare este totdeauna doar parțială și simptomatologia hipoxiei imanente este greu de diferențiat de cea a mecanismelor compensatorii.

Clasificarea anemiilor se poate face pe baza a diverse criterii: morfologice și fiziopatologice.

Clasificarea morfologică se bazează pe calculul indicilor eritrocitari; în această clasificare se disting:

- Anemii macrocitare: $VEM > 94 \mu m^3$, $CHEM > 31\%$ (anemiile megaloblastice)
- Anemii hipocrome microcitare: $VEM < 78 \mu m^3$, $CHEM < 30\%$ (anemiile hipocrome hiposideremice și hipersideremice)
- Anemii normocrome normocitare: $VEM 82-92 \mu m^3$, $CHEM > 30\%$ (anemia posthemoragică acută, anemiile hemolitice)

Clasificarea fiziopatologică, bazată pe mecanismul principal de producere la care, dacă este posibil, se adaugă și cauza determinantă, este cea mai utilă pentru practică.

Numărul eritrocitelor din sângele periferic este rezultatul echilibrului dinamic dintre producerea și distrugerea eritrocitelor, iar anemiile apar ca urmare a ruperii acestui echilibru, prin diminuarea eritropoiezei, prin creșterea distrugerii sau a pierderilor eritrocitare sau prin asocierea acestor mecanisme patogenice dominante.

Astfel, se disting:

- Anemii prin scăderea producerii de eritrocite (anemii de origine centrală)
- Anemii prin creșterea pierderilor de eritrocite (anemii de origine periferică).

Anemiile prin scăderea producerii de eritrocite sînt consecința incapacității măduvei osoase de a elibera în circulație cantități suficiente de eritrocite pentru a înlocui pierderile fiziologice sau patologice.

Insuficiența medulară este consecința tulburărilor de proliferare mitotică (insuficiențe medulare cantitative) sau tulburărilor de maturare și diferențiere (insuficiențe medulare calitative).

Anemiile prin tulburări ale proliferării mitotice (insuficiențele medulare cantitative) sînt consecința reducerii numerice a populației de eritroblaști, de aceea au mai fost denumite anemii prin eritroblastopenie.

Deficitul proliferării eritroblaștilor poate rezulta fie prin afectarea celulelor stem nediferențiate, multipotente, în cazul unor aplazii medulare globale, cu persistența doar a celulelor stem primordiale, fie prin afectarea celulelor stem orientate spre eritropoieză.

Diferențierea majoră dintre aceste două tipuri de tulburări ale eritroblastopoezei se face prin consecințele periferice, alterările celulelor stem nediferențiate producînd pancitopenia, iar alterările celulelor stem orientate spre eritropoieză doar eritrocitopenie.

Anemiile prin tulburări ale maturăției și diferențierii (insuficiențe medulare calitative) se datoresc:

- reducerii sintezei de ADN consecutiv carenței de ciancobalamină sau de acizi folici sau a altor mecanisme (anemii megaloblastice);
- blocării maturării eritroblaștilor consecutiv tulburărilor metabolismului fierului. Carențele de fier prin tulburări de absorbție intestinală, consum crescut, pierderi sanguine cronice, tulburări ale transportului fierului sau sechestrarea în celulele reticulo-endo-

teliale sînt cauze ale anemiilor sideropenice, microcitare, hipocrome, în timp ce tulburările utilizării fierului produc anemiile sideroblastice, sideroacrestice, fierul în exces depunîndu-se atît în eritroblaşti cît şi în organele de depozit;

— distrugerii intramedulare de eritroblaşti de cauze necunoscute; în acest cadru se clasifică anemiile diseritropoietice congenitale şi eritropoieza imperfectă, datorate eritropoiezei ineficiente determinată de distrugerea intramedulară, de cauză necunoscută, a eritroblaştilor în diverse stări de maturaţie. De asemenea, aici se încadrează şi anumite anomalii ereditare ale metabolismului porfirinelor, anume în porfiriea eritropoietică congenitală, se produc alterări ale sintezei hemului, urmate de o intensă distrugere intramedulară de eritroblaşti.

Intensificarea pierderilor de eritrocite prin hemoragii sau hemoliză reprezintă mecanismul unor anemii „periferice” severe.

Pierderile de eritrocite superioare capacităţii medulare de regenerare se produc prin hemoragii acute mari şi mijlocii şi prin hemolize intense.

În ambele situaţii măduva reacţionează prin accentuarea eritropoiezei, iar anemia se instalează doar în condiţiile în care pierderile de eritrocite (extravascular sau intravascular şi/sau în celulele reticulo-endoteliale) depăşesc capacitatea maximă regenerativă medulară, care este de 6—8 ori superioară ratei eritropoietice normale.

Pierderile sanguine mari şi mijlocii produc anemii normocitare, normocrome, hiperregenerative, care pot lua însă şi aspectul hipocrom, în cazul unor regenerări foarte intense, ca urmare a consumului crescut de fier în perioadele de sinteză a Hb.

Anemiile hemolitice sînt consecinţa scurtării duratei de viaţă a eritrocitelor din cauza creşterii ratei hemolizei datorită unor defecte intracorpululare (anomalii de membrană, anomalii enzimatice, anomalii ale Hb) sau defecte extracorpululare (prin intervenţia unor substanţe chimice şi medicamentoase, bacterii sau paraziţi, traume mecanice, diverselor microangiopatii şi, mai ales, mecanismelor auto- sau izoimune (tabelul 8).

Tabelul 8

Clasificarea anemiilor

(modificat după J. Bernard şi colab., 5, Berceanu Şt. şi colab., 3, Teodorescu Exarcu I. şi colab., 54)

I. Anemii prin scăderea producerii de eritrocite (anemii de origine centrală)

1. Anemii prin tulburări ale proliferării mitotice (insuficienţe medulare cantitative)

A. Anemii prin alterări ale celulelor stem nediferenţiate

— secundare: agenţi chimici şi droguri

radiaţii ionizante

reject imunologic

— idiopatice: dobîndite

constituţionale

— maladia Fanconi

— sindromul Zinsser-Engman-Cole

B. Anemii prin alterări ale celulelor stem orientate spre eritropoieză (eritroblastopenii)

— constituţionale: sindromul Blackfan-Diamond



- dobândite: nefropatii cronice cu insuficiență renală cronică
- boli cronice debilitante
- boli endocrine
- disfuncții imunologice
- mieloscleroze

2. Anemii prin tulburări ale maturației și diferențierii (insuficiențe medulare cantitative)

- A. Anemii prin reducerea sintezei de ADN consecutiv carenței de ciancobalamină și/sau a acizilor folici sau a altor mecanisme — anemii megaloblastice
- B. Anemii prin blocarea maturării eritroblaștilor consecutiv tulburărilor metabolismului fierului
 - anemii hipocrome hiposideremice și anemii hipocrome hipersideremice
- C. Anemii prin distrugerii intramedulare de eritroblaști, de cauze necunoscute:
 - anemii diseritropoietice congenitale
 - eritropoeiza imperfectă
 - porfirie eritropoietică congenitală
 - eritroleucemia (sindromul Di Guglielmo)

II. Anemii prin creșterea pierderilor de eritrocite (anemii de origine periferică)

1. Anemii posthemoragice acute

2. Anemii hemolitice

A. Anemii hemolitice corpusculare

a — Anomalii ale Hb:

cantitative — sindroamele talasemice

calitative — siclemiile

b — Anomalii de membrană:

sferocitoza ereditară

eliptocitoza ereditară

stomatocitoza

pyropoikilocitoza

hemoglobinuria paroxistică nocturnă

c — Anomalii enzimatice:

deficitele enzimelor căii glicolitice

deficitele enzimelor șuntului Rapaport-Luebering

deficitele enzimelor șuntului pentozelor

deficitele enzimelor care intervin în metabolismul glutatationului

B. Anemii hemolitice extracorpulare

a — Imunologice

prin anticorpi naturali — transfuzii de sânge incompatibil

prin izoanticorpi:

— maladia hemolitică a nou-născutului

— accidente hemolitice în caz de transfuzii cu sânge 0 (I) la copii

A. (II)

anemiile hemolitice autoimune

b — Neimunologice

substanțe chimice și medicamentoase

bacterii, paraziți, virusuri

traume mecanice, proteze cardiace

microangiopatii (sindromul hemolitic uremic) etc.

deficitul înăscut sau dobândit al sintezei

β - lipoproteinelor.

2.2. Investigarea bolnavului anemic

2.2.1. Simptomatologia care determină prezentarea bolnavului la medic

Semnele și simptomele anemiei depind de severitatea și ritmul de instalare a acesteia (acut sau cronic), ca și de boala de bază care a determinat anemia.

Anemiile ușoare ($Hb = 9-10$ g/dl) sînt deseori asimptomatice, în repaus sau în condițiile în care bolnavul este supus unor eforturi de intensitate medie; la eforturi mai mari apar frecvent simptome ca fatigabilitate, dispnee, palpitații.

Anemiile severe ($Hb < 7$ g/dl) determină deseori prezența simptomatologiei în repaus și reduc orice capacitate de rezistență a bolnavului la efort. La valori ale hemoglobinei sanguine $< 7,5$ g/dl, debitul cardiac este semnificativ crescut în repaus (atît în ceea ce privește debitul/bătăie, cît și debitul/minut). Frecvent, bolnavul acuză, în repaus sau la eforturi minime, palpitații, somnolență, cefalee, vertij, tendință la lipotimii (în special legate de ridicarea bruscă în ortostațiune sau de eforturi), iritabilitate, tulburarea somnului sau a capacității de concentrare.

Uneori se remarcă o stare de disconfort major la expunerea la frig, legată de scăderea compensatorie a fluxului sanguin în teritoriile cutanate, în încercarea de a compensa aportul de oxigen scăzut la organele vitale.

Tulburările gastrointestinale sînt, de asemenea, frecvente și sînt atribuite șuntării sîngelui din teritoriul splanhnic: anorexie, balonări postprandiale, tulburări de tranzit.

La fetele aflate în perioada pubertară o acuză frecventă o constituie anomaliile menstruației: amenoree și menoragii.

2.2.2. Suspiciunea clinică de anemie

Pe lîngă simptomatologia amintită, suspiciunea clinică de anemie se stabilește pe baza unui semn comun întîlnit: paloarea tegumentelor și mucoaselor.

Paloarea tegumentelor are o valoare diagnostică mai redusă, deoarece mai mulți factori — în afara anemiei — pot determina modificări ale colorației tegumentelor: grosimea și structura acestora, cantitatea de pigment (existînd în acest sens mari variații etnice și familiale) și circulația superficială în plexurile papilare ale dermului. Patologic, edemele și vasoconstricția periferică sînt deseori cauze de paloare a tegumentelor și pot preta la confuzii diagnostice. După unii autori, locul cel mai indicat de apreciere a palorii tegumentelor ar fi la nivelul creștelor palmare: pierderea contrastului normal de colorație față de tegumentele înconjurătoare este un semn de anemie (după H. Franklin Bunn, 10).

Depistarea palorii mucoaselor (conjunctivale, jugale, palatine) ridică gradul de suspiciune a anemiei.

În cazul unui bolnav anemic, alte semne clinice sînt, de asemenea, mărturia (deși nespecifică!) a scăderii valorii de hemoglobină în sîngele circulant: tahicardie, puls amplu, impulsuni precordiale hiperdinamice, creșterea tensiunii arteriale diferențiale — toate traducînd starea circulatorie hiperdinamică, compensatorie față de scăderea capacității de transport a oxigenului. Se depistează frecvent, în anemiile medii și severe, un suflu sistolic, în particular la focarul pulmonarei sau pluri-orificial, ca și prezența, mai rară, a unui suflu venos („venous hum“) la nivelul venelor cervicale.

2.2.3. Etapele diagnosticului de laborator al unei anemii

Trebuie să subliniem faptul că **explorarea paraclinică a unei anemii trebuie precedată de un examen clinic complet.** În evaluarea bolnavului anemic, medicul trebuie să procedeze într-o manieră ordonată, încât diagnosticul corect — inclusiv etiologic — să poată fi stabilit pe baza unui minimum de teste și proceduri paraclinice.

Anamneza trebuie să precizeze o serie de elemente utile diagnosticului :

- vârsta bolnavului dă unele indicații referitoare la etiologia posibilă a anemiilor (tabelul 9) ;

Tabelul 9

Frecvența diferitelor tipuri de anemii în raport cu vârsta copilului
(după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Tipul etiologic de anemie	Vârsta				
	0-7 zile	1 săpt. - 3 luni	3-24 luni	2-6 ani	Peste 6 ani
Anemii prin perturbarea producerii medulare de eritrocite					
— Deficiență nutrițională (Fe, acid folic)	—	—	++++	+	—
— Insuficiență medulară					
• Aplazie eritroblastică	±	++++	—	—	—
• Anemie aplazică	—	—	±	+	+
• Infiltrația măduvei osoase	—	±	++	++++	++++
— Anemii diseritropoietice	—	—	++	++	++
Anemie posthemoragică	+++	+	++	++	++
Anemii hemolitice	++++	+++	++	+	+

- apartenența etnică (valabilă pentru unele anemii hemolitice constituționale) ;
- istoric familial de afecțiuni hematologice (care sugerează că bolnavul ar putea avea o anemie cu mecanism genetic de transmisie) ;
- ancheta nutrițională amănunțită (care poate releva carența unor factori esențiali pentru sinteza hemoglobinei sau a unor factori necesari maturăției normale eritroblastice ;
- prezența icterului (suspiciune de anemie hemolitică), a infecțiilor și pierderilor sanguine (posibilitatea unei anemii posthemoragice).

Examenul fizic are ca obiect încercarea de a răspunde la o problemă diagnostică importantă : anemia constituie o expresie a afectării izolate a seriei eritroblastice sau este legată de o afecțiune ce interesează global hematopoieza la nivelul măduvei osoase ? Asocierea manifestărilor hemoragice (purpură, echimoze ș.a.) sau a organomegaliilor (limfadenopatii, hepato- și/sau splenomegalie), a altor semne de infiltrație medulară (durerile osoase, de exemplu) sugerează mai degrabă a doua eventualitate.

Valoarea datelor clinice pentru diagnosticul unei anemii este prezentată în tabelul 10.

Tabelul 10

Aportul datelor clinice pentru diagnosticul unei anemii
(modificat după Ph. Lankowsky, 1980, 29)

Parametrul clinic apreciat	Anemii prin perturbarea producerii de eritrocite *	Anemii hemolitice (prin distrugere periferică crescută)
Anamneza		
Factor etnic	—	+ (populații de origine mediteraneană)
Anamneză familială de anemie	—	+
Ancheta nutrițională (deficite nutriționale)	+	—
Boli sistemice asociate (infecții, inflamații cronice)	+	—
Examen clinic		
Icter	—	+
Splenomegalie	+	+
Hepatomegalie	+	+
Purpură, echimoze	Pot fi prezente	Absente
Adenomegalie	+	Rareori prezentă

* Categorie care include anemiile prin carență de factori necesari sintezei hemului (Fe), globinei, perturbarea sintezei hemoglobinei, carență de factori de maturare eritroblastică, anemiile aplazice și mielofizice.

2.2.3.1. Confirmarea de laborator a suspiciunii clinice de anemie

Se face prin determinarea concentrației de hemoglobină în sângele periferic. Teoretic, o valoare a hemoglobinei inferioară cu 10% față de valorile medii normale pentru vîrstă este considerată definitivă pentru anemie (H. Franklin Bunn, 10), dar valoarea acestui criteriu este discutabilă în special pentru cazurile limită.

Tabelul 11 înfățișează valorile medii normale ale unor indici hematologici utili în diagnosticul anemiilor.

2.2.3.2. Stabilirea situației în ce măsură anemia este o manifestare patologică la nivelul liniei eritroblastice sau interesează și seria granulocitară sau trombocitară

Această întrebare este rezolvată de examenul frotiului de sânge periferic: găsirea de anomalii concomitente (numerice și/sau calitative) la nivelul celorlalte serii îndreaptă diagnosticul către o boală care afectează global măduva osoasă (aplazie medulară, infiltrație medulară cu celule blastice sau tumorale etc.).

Tabelul 11

Valoarea unor indici hematologici normali
(după Ph. Lankowsky, 1980, 29)

Vîrsta	Hemoglo- bina (g/dl)	Numărul de hema- tii (mil./mm ³)	Hemcto- crit (%)	VEM μm^3	HEM pg	CHEM %
La naștere (sînge din cordon)	13,6—19,6	5,4	56,6	106	38	38
1 zi	21,2	5,6	56,1	106	38	38
1 săptămîină	19,6	5,3	52,7	101	37	37
2 săptămîni	18,0	5,1	49,6	96	35	36
3 săptămîni	16,6	4,9	46,6	93	34	36
4 săptămîni	15,6	4,7	44,6	91	33	35
2 luni	13,3	4,5	38,9	85	30	34
3 luni	12,5	4,5	38,0	84	29	34
4 luni	12,4	4,5	36,5	79	27	34
6 luni	12,3	4,6	36,2	78	27	34
8 luni	12,1	4,6	35,8	77	26	34
10 luni	11,9	4,6	35,5	77	26	34
1 an	11,6	4,6	35,2	77	25	33
2 ani	11,7	4,6	35,5	78	25	33
4 ani	12,6	4,7	37,1	80	27	34
6 ani	12,7	4,7	37,9	80	27	33
8 ani	12,1	4,7	38,9	80	27	33
10—12 ani	13,0	4,8	39,0	80	27	33
Adult, sex masculin	16,0	5,4	47,0	87	29	34
Adult, sex feminin	14,0	4,8	42,0	87	29	34

* valoare medie

2.2.3.3. Stabilirea mecanismului de producere a anemiei

Această etapă trebuie să stabilească în ce măsură anemia este datorată unei produceri insuficiente sau unei distrugerii crescute a hematiilor ori pierderii de sînge. Pentru elucidare utilizăm **numărătoarea reticulocitelor în frotiul de sînge periferic** (fig. 19).

Un număr de reticulocite scăzut denotă insuficiența de producere medulară a eritrocitelor.

Numărul de reticulocite crescut pledează pentru o hemoliză (tabelul 12), exceptînd următoarele situații:

- reticulocitoza ce urmează unei sîngerări;
- reticulocitoza întîlnită la bolnavii care răspund la terapia instituită pentru corectarea unei anemii datorate insuficienței de producere medulară a eritrocitelor (de ex. reticulocitoza consecutivă terapiei marțiale în anemia hipocromă hiposideremică prin carență de fier);
- reticulocitoza ușoară sau moderată (în general între 3—7%) întîlnită în anemiile mielofizice, ca urmare a eliberării premature a reticulocitelor din focarele de hematopoieză extramedulară.

Evaluarea paraclinică a hemolizei
(modificat după H. Franklin Bunn, 1980, 10)

Date paraclinice Severitatea hemolizei	Hemoliză moderată (durata de viață a hematiilor : 20-60 zile)	Hemoliză severă (durata de viață a hematiilor : 5-20 zile)
EXAMENE HEMATOLOGICE		
Număr reticulocite	Reticulocitoză	Reticulocitoză
Indice reticulocitar *	↑	↑↑
Frotiu de sînge periferic	Policromatofilie	Policromatofilie
Examenul măduvei osoase	Hiperplazie eritroblastică	Hiperplazie eritroblastică
CONSTANTE BIOCHIMICE		
A. În plasmă		
Bilirubină	↑ (neconjugată)	↑ (neconjugată)
Haptoglobina **	↓	Absentă
Hemopexina ***	N sau ↓	↓ sau absentă
Methemalbumina ****	Absentă	Prezentă (hemoliză intravasculară)
Hemoglobina plasmatică	↑	↑↑
LDH	↑ (variabil)	↑↑ (variabil)
B. În urină		
Bilirubina	Absentă	Absentă
Urobilinogen	Crescut (variabil)	Crescut (variabil)
Hemosiderina *****	Absentă	Prezentă
Hemoglobina *****	Absentă	Prezentă (hemoliza intravasculară)

* Indicele reticulocitar apreciază cantitativ gradul de creștere al eritropoezei. Se calculează după formula :

$$\text{Indicele reticulocitar} = \text{reticulocite } \% \times \frac{\text{Ht bolnavului}}{\text{Ht normal}}$$

Valoarea obținută trebuie divizată cu 2 pentru a compensa eliberarea prematură din măduvă a reticulocitelor, mai ales cînd în periferie există normoblaști.

** Este o proteină serică care leagă specific globina hemoglobinei. Valori crescute se găsesc în bolile inflamatorii, în timp ce valori scăzute pot fi întîlnite și în bolile hepatice.

*** Este β-globulină plasmatică care leagă specific fracțiunea hemică a hemoglobinei.

**** O fracțiune din porțiunea hemică a hemoglobinei liberă este legată de albumina serică în cazul hemolizelor intravasculare.

***** Pe măsură ce capacitatea de legare a haptoglobinei și hemopexinei a fost depășită, hemoglobina liberă este filtrată în glomeruli renali, în principal ca dimeri αβ cu greutate moleculară M = 32 000. Hemoglobina filtrată este reabsorbită în tubul contort proximal și catabolizată in situ ; Fe hemic este incorporat în proteinele de depozit ; feritina și hemosiderina. Prezența hemoglobinei în urină arată că nivele semnificative de hemoglobină liberă circulantă au fost filtrate la nivel renal.

***** Cînd capacitatea absorbtivă a celulelor tubulare a fost depășită, se produce hemoglobinuria. Prezența hemoglobinuriei indică hemoliza intravasculară severă.

2.2.3.4. Stabilirea diagnosticului etiologic

Dintre examenele de screening hematologic utilizate în diagnosticul etiologic, o mare valoare orientativă o are frotiul de sînge periferic (fig. 20).

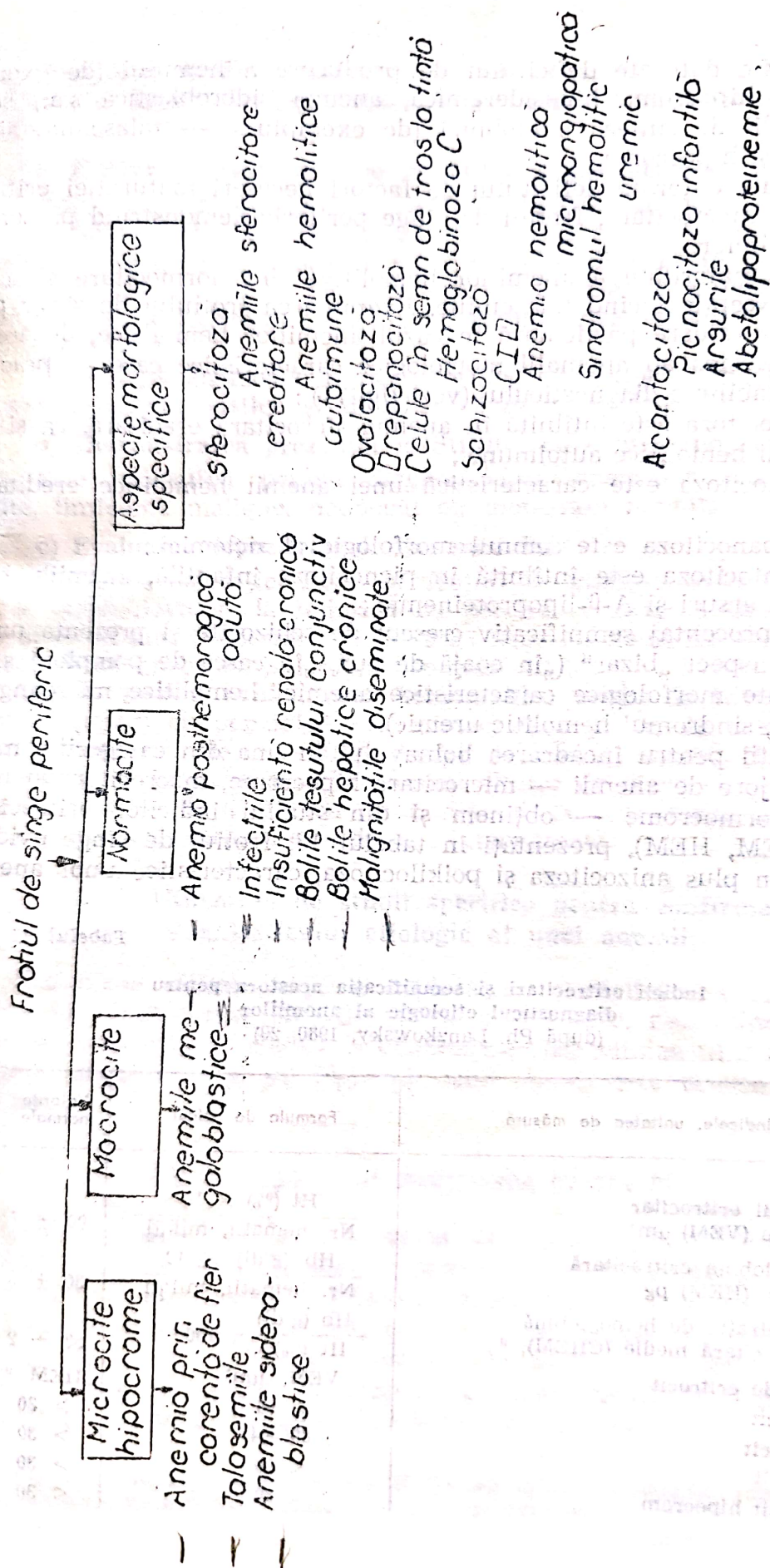


Fig. 20. — Aportul examenului morfologic al eritrocitelor la diagnosticul etiologic al anemiilor (modificat după Ph. Lankowsky, 1980).

Anemiile datorate deficitului de producere a hemului (de exemplu anemia hipocromă hiposideremică, anemia sideroblastică ș.a.) sau unei anomalii de sinteză a globinei (de exemplu β — talasemia) sînt microcitare și hipocrome.

Anemiile datorate deficitului de factori necesari maturației eritroblastice sînt macrocitare, frotiul de sînge periferic demonstrînd prezența macroovalocitelor.

Marea majoritate a anemiilor hemolitice sînt normocitare și normocrome, excepție făcînd talasemiile. Examinarea frotiului de sînge periferic are o valoare particulară în cazul anemiilor hemolitice, deoarece multe din acestea au anomalii morfologice caracteristice care — practic — permit stabilirea diagnosticului (vezi fig. 71) :

- sferocitoza este întîlnită în anemia sferocitară ereditară, ca și în unele anemii hemolitice autoimune ;

- ovalocitoza este caracteristică unei anemii hemolitice ereditare rare ;

- drepanocitoza este semnul morfologic al siclemiei ;

- acantocitoza este întîlnită în picnocitoza infantilă, anemiile hemolitice din arsuri și A- β -lipoproteinemie ;

- un procentaj semnificativ crescut de schizocite și prezența unor hematii de aspect „bizar“ („în coajă de ou“, „în cască de pompier“ ș.a.) sînt elemente morfologice caracteristice anemiei hemolitice microangiopatie (CID, sindromul hemolitic uremic).

Indicații pentru încadrarea bolnavului în una din categoriile morfologice majore de anemii — microcitare hipocrome, macrocitare și normocitare normocrome — obținem și din studiul indicilor eritrocitari (VEM, CHEM, HEM), prezentați în tabelul 13, frotiul de sînge evidențiind însă în plus anizocitoza și poikilocitoza, caracteristice unor anemii.

Tabelul 13

Indicii eritrocitari și semnificația acestora pentru diagnosticul etiologic al anemiilor
(după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Indicele, unitatea de măsură	Formula de calcul	Valorile normale
Volumul eritrocitar mediu (VEM) μm^3	$\frac{\text{Ht (\%)} \times 10}{\text{Nr. hematii, mil}/\mu\text{l}}$	90 ± 7
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM) pg	$\frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{Nr. hematii, mil}/\mu\text{l}}$	30 ± 3
Concentrația de hemoglobină eritrocitară medie (CHEM), %	$\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Ht (\%)} \times 100}$	33 ± 2
Tipul de eritrocit	VEM, μm^3	CHEM %
Macrocit	> 94	> 30
Normocit	$80-94$	> 30
Microcit	< 80	> 30
Microcit hipocrom	< 80	< 30

Examenul măduvei osoase* este, de asemenea, un element indispensabil în diagnosticul de laborator al unei anemii, cuprinzând următoarele etape informative :

a) Evaluarea cantitativă și calitativă a precursorilor eritrocitari

Raportul serie granulocitară/serie eritroblastică este, în mod normal, de aproximativ 3/1. Acest raport este crescut în infecții și în proliferarea neoplazică a celulelor mieloide, situații care se pot însoți de anemie. El este scăzut în toate cazurile de anemii cu hiperplazie eritroblastică (anemii hemolitice, anemii posthemoragice, anemiile cu eritropoieză inefficientă).

Morfologia anormală a precursorilor eritrocitari este caracteristică anemiilor megaloblastice și diseritropoiezelor congenitale.

b) Demonstrarea prezenței infiltrației cu celule anormale

Este indicativă pentru diagnosticarea anemiilor din leucemiile acute, limfoame maligne, neoplazii cu metastaze medulare.

c) Evaluarea depozitelor de fier medulare

Utilizarea colorației Perls pe frotiul de măduvă osoasă și evidențierea sideroblaștilor dă indicații cu privire la situația depozitelor de fier și — în plus — permite observarea unor anomalii ale sideroblaștilor caracteristice anemiilor sideroblastice (vezi 4.1.1.).

Proba pentru evidențierea hemoragiilor oculte la nivelul tubului digestiv (testul cu benzidină sau guaiac) face parte, de asemenea, din rîndul examenelor de screening etiologic al oricărei anemii. Se subliniază necesitatea — în cazul unei suspiciuni clinice de pierderi de sînge gastrointestinale — de a efectua testul repetat, pe o perioadă de timp mai lungă, întrucît sîngerarea este deseori intermitentă.

2.2.3.5. Utilizarea de studii specifice pentru confirmarea diagnosticului etiologic al unei anemii

Constituie ultima etapă a explorărilor paraclinice a unei anemii. Majoritatea examenelor sînt de strictă specialitate, necesitînd dotare și calificare deosebită. O sinteză a examenelor paraclinice utilizate în confirmarea diagnosticului etiologic al unei anemii este prezentată în tabelul 14.

2.2.4. Algoritmul diagnostic în anemii

„Mersul” diagnosticului în cazul unei anemii, confirmate paraclinic prin scăderea semnificativă a hemoglobinei sanguine și a hematocritului și utilizînd pentru stabilirea diagnosticului etiologic secvența : determinarea numărului eritrocitelor, aspectul morfologic al hematiilor în frotiul de sînge periferic, studiul morfologic și citochimic (reacția Perls) al măduvei osoase, utilizarea de studii specifice pentru confirmarea diagnosticului etiologic este înfățișat în figura 21.

* În cazul unei aplazii medulare, ca și pentru studiul fibrozelor medulare și al metastazelor tumorale, este necesară biopsia osteomedulară.

Examenale paraclinice cu cea mai mare utilitate în diagnosticul etiologic al unei anemii
(modificat după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Anemie prin carență marțială

- Examene pentru depistarea hemoragiilor oculte
 - Sideremie
 - Capacitatea totală și latentă de fixare a fierului
 - Nivelele serice ale feritinei
 - Examenul sideroblaștilor în măduva osoasă
 - Studii radiologice la nivelul tractului gastrointestinal
- Anemie prin carență de vitamină B₁₂ sau acid folic**

- Examenul morfologic al măduvei osoase
- Nivelele serice ale vitaminei B₁₂
- Nivelele folatilor serici
- Chimism gastric după injecția de histamină
- Teste de absorbție ale vitaminei B₁₂ (marcate radioactiv)

In caz de suspiciune de anemie hemolitică

- Teste pentru evidențierea distrugerii crescute de eritrocite
 - Frotiul de sânge periferic
 - Bilirubinemia
 - Excreția urinară de urobilinogen
 - Excreția fecală de urobilinogen
 - Nivelul haptoglobinei serice
 - Nivelul hemoglobinei serice
 - Nivelul hemoglobinei urinare
 - Prezența hemosiderinei
- Determinarea duratei de viață a eritrocitelor marcate cu Cr⁵⁷, ca și evidențierea sechestrării splenice a acestora
- Teste pentru evidențierea regenerării eritrocitare
 - Numărul de reticulocite
 - Frontiul de sânge periferic
 - Radiografia de schelet

Anemie hemolitică corpusculară

- prin deficit de membrană:
 - Frontiul de sânge periferic
 - Testul de fragilitate osmotică
 - Testul de autohemoliză
- prin anomalii ale hemoglobinei:
 - Testul de sicklizare
 - Determinarea Hb alcalinorezistentă
 - Electroforeza hemoglobinei
 - Testul de stabilitate termică
- prin anomalii ale enzimelor eritrocitare:
 - Evidențierea corpilor Heinz
 - Determinări enzimatică (G₆PD și alte enzime eritrocitare)

Anemie hemolitică extracorpusculară

- Testul Coombs
- Testul de liză în mediu acid
- Testul de liză în prezența zaharozei
- Anticorpi Donath-Landsteiner
- Anticorpi antinucleari

Anemie aplastică

- Examenul măduvei osoase (aspirat și biopsie)
- Radiografii ale scheletului
- Examenul cromozomilor (carlograma)
- Sideremie și capacitate latentă de fixare a fierului
- Studii de radiocinetică a fierului (clearance-ul plasmatic al fierului, utilizarea fierului, turnover-ul fierului).

3. Anemiile hipocrome hiposideremice

Anemiile hipocrome hiposideremice constituie cea mai frecventă formă de anemie hipocromă la sugar și copil.

Hipocromia se definește, din punct de vedere al indicilor eritrocitari, prin $\text{CHEM} < 30 \text{ g/100 ml}$ eritrocite; în general ea se asociază și cu scăderea VEM, cu microcitoză.

Din punct de vedere fiziopatologic, hipocromia și microcitoza eritocitară sint expresia hematologică a perturbării sintezei hemoglobinei; într-adevăr anemiile hipocrome se caracterizează în principal prin scăderea concentrației de hemoglobină în eritrocit ($\text{HEM} < 27 \text{ pg}$) și mai puțin prin reducerea producției de eritrocite*, deși sint clasificate în rândul anemiilor prin insuficiență de producere medulară a hematiilor.

Scăderea sintezei de hemoglobină se poate realiza prin 3 mecanisme:

A. Prin deficit de fier, componenta prostetică a hemului

Insuficiența fierului necesar sintezei hemului poate fi expresia următoarelor mecanisme patogenice:

- Carența de aport nutrițional;
- Perturbarea absorbției și/sau transportului Fe de la nivelul intestinului la eritroblaștii din măduva osoasă.

Aceasta poate fi consecința sintezei defectuoase a proteinei transportoare, congenitale (atransferinemia congenitală) sau datorată unor factori cîștigați (bolile hepatice cronice, malignități, malnutriție proteică), pierderilor urinare crescute de transferină (sindrom nefrotic), precum și anomaliilor secundare de absorbție gastrointestinală a fierului (status postgastrectomie, sindroame de malabsorbție, boli inflamatorii intestinale cronice). O varietate rară de perturbare a transportului fierului o constituie tulburarea transferului Fe transferinic către eritroblaști: sindromul Shahidi-Nathan-Diamond.

* Numărul de hematii este normal, ușor sau moderat scăzut.

- „Blocarea“ fierului în celulele reticulare (anemiile din infecțiile cronice, inflamații cronice, neoplasme) sau sechestrarea sa extravasculară, focală, tisulară (de ex. la nivel pulmonar în HPE) și neparticiparea, în consecință, la circuitul hemoglobinosintezei.

- Pierderi mici și repetate de hematii (la nivelul tractului gastro-intestinal sau al unor sedii extradigestive, de cauze chirurgicale sau medicale) și care epuizează depozitele de fier ale organismului, în condițiile unui aport nutrițional normal.

B. Prin anomalii ale sintezei hemului (anemiile sideroblastice)

Sinteza hemului este perturbată datorită deficitului ereditar al unor enzime care participă în acest proces (deficitul de Δ -aminolevulin-sintetază sau de coproporfirinogenoxidază) sau interferenței unor factori patogenici cîștigați (intoxicația cu Pb, unele intoxicații medicamentoase: pirazinamida, HIN, antineoplazice, unele anomalii metabolice: uremie, mixedem ș.a.).

În consecință, se produce o tulburare secundară de încorporare a fierului în hemoglobină și creșterea fierului de depozit în eritroblaști și celulele reticulare din măduvă; sideremia este de asemenea crescută.

C. Prin tulburarea sintezei globinei

- Prezența unor erori congenitale de metabolism care conduc la un defect de sinteză al unuia sau mai multor lanțuri ale hemoglobinei (sindroamele talasemice: β -talasemiile și α -talasemiile). Ca rezultat al producției deficitare de hemoglobină eritrocitele sînt hipocrome și microcitare*.

- Existența unor mutații genetice care determină producerea de Hb anormale, asociată cu reducerea sintezei de hemoglobină (hemoglobinoza H, C, E ș.a.).

- Anomalii genetice caracterizate prin „crossing over“-ul inegal și neomolog al genelor structurale care controlează sinteza lanțurilor δ și β , conducînd la producerea unor variante anormale de hemoglobină — hemoglobinele Lepore — asociate, de asemenea, cu hipocromie eritrocitară.

Clasificarea fiziopatologică a anemiilor hipocrome este prezentată în tabelul 15.

Pe baza valorilor sideremiei (vezi tabelul 19), anemiile hipocrome pot fi clasificate în **anemii hipocrome hiposideremice** și **anemii hipocrome normo- sau hipersideremice** (tabelul 16).

Anemiile hipocrome hiposideremice sînt datorate deficitului de Fe și realizate prin următoarele mecanisme fiziopatologice:

A. Carența nutrițională de aport.

B. Perturbarea absorbției și/sau transportului fierului de la nivelul intestinului la eritroblaștii din măduva osoasă.

C. Blocarea fierului în macrofage.

D. Sechestrarea focală, extravasculară, a fierului.

* Caracteristici care sînt evidente, în absența chiar a reducerii numărului de hematii sau în prezența unui număr crescut de hematii în singele periferic (de exemplu β -talasemia heterozigotă).

Tabelul 15

Clasificarea fiziopatologică a anemiilor hipocrome (29)

A. Anemii hipocrome prin perturbarea producerii de hemoglobină, datorată deficitului de fier

1. Carența de aport marțial
2. Perturbarea absorbției fierului :
 - a) post-gastrectomie
 - b) sindroame de malabsorbție
 - c) boli diareice trenante, severe
 - d) boli inflamatorii cronice intestinale
3. Anomalii de transport al fierului de la nivelul intestinului la eritroblaștii din măduva osoasă
 - a) hipo/atransferinemia congenitală
 - b) hipotransferinemiiile cîștigate
 - prin anomalii de sinteză : boli hepatice cronice, malignități, malnutriție proteinică
 - prin pierderi renale crescute : sindrom nefrotic
 - c) perturbarea transferării fierului transferinic către eritroblaști (anemia Shahidi-Nathan-Diamond)
4. „Blocarea” fierului în celulele reticulare
 - a) infecții cronice
 - b) inflamații cronice (ex. ACJ)
 - c) neoplasme
5. Sechestrarea extravasculară, focală a fierului (ex. HPE, sindrom Goodpasture, HPN)
6. Pierderi mici și repetate de hematii care epuizează depozitele de Fe ale organismului
 - a) digestive : „leakey gut syndrome”, intoleranța la proteinele laptelui de vacă, ulcerul gastro-intestinal, diverticul Meckel, varice esofagiene, rectocolita ulcerohemoragică ș.a. ;
 - b) extradigestive : pulmonare, renale, genitale.

B. Anemii hipocrome prin perturbarea producerii hemoglobinei, datorată unor anomalii ale sintezei hemului

1. Anemii sideroblastice ereditare (deficitul de Δ -aminolevulin sintetază și coproporfirinogenoxidază)
2. Anemia sideroblastică idiopatică dobîndită (deficitul de hemsintetază)
3. Anemii sideroblastice cîștigate, secundare
 - a) carența de piridoxină
 - b) intoxicație cu Pb
 - c) induse de HIN, pirazinamidă, medicamente antineoplazice
 - d) din anemiile hemolitice, mielofibroză
 - e) din neoplazii
 - f) din mixedem, uremie.

C. Anemii hipocrome prin perturbarea producerii hemoglobinei datorată unor anomalii ale sintezei globinei

1. Erori congenitale de metabolism care perturbă sinteza lanțurilor β sau α : β -talasemiile și α -talasemiile
2. Mutații genice care determină producerea de hemoglobine anormale : hemoglobinozele H, C, E ș.a.
3. „Crossing over” inegal și neomolog al genelor structurale care controlează sinteza lanțurilor δ și β : hemoglobinele Lepore

Clasificarea anemiilor hipocrome hiposideremice (29)

ANEMII HIPOCROME

A. Hiposideremice

Datorate deficitului de Fe necesar sintezei hemoglobinei:

1. Carența nutrițională de aport
2. Perturbarea absorbției Fe:
 - postgastrectomie
 - sindroame de malabsorbție
 - boli diareice trenante severe
 - boli inflamatorii cronice intestinale
3. Perturbarea transportului Fe de la nivelul intestinului la eritroblaști din măduva osoasă
 - hipo/atransferinemia congenitală
 - hipotransferinemiile câștigate prin deficit de sinteză (boli hepatice cronice, malignități, malnutriție proteinică)
 - hipotransferinemiile câștigate prin pierderi urinare crescute (sindrom nefrotic)
 - perturbarea transferului Fe transferinic către eritroblaști (sindromul Shahidi-Nathan-Diamond)
3. Blocarea fierului în celulele reticulare
 - infecții cronice
 - inflamații cronice (ex. ACJ)
 - neoplasme
5. Sechestrarea focală, extravasculară a fierului
 - pulmonară: HPE, sindromul Good-pasture
 - extrapulmonară: HPN
6. Pierderi crescute de Fe (hemoragii mici și repetate)
 - a) digestive:
 - „leaky gut syndrome” în cadrul deficitului nutrițional de Fe pe care-l agravează;

- hipersensibilitatea la proteinele laptelui de vacă;
- leziuni anatomice ale tractului gastrointestinal;
 - hernia hiatală,
 - varice esofagiene,
 - ulcer gastrointestinal,
 - leiomioame,
 - ileita terminală,
 - diverticul Meckel,
 - duplicația gastrointestinală,
 - rectocolita ulcerohemoragică,
 - hemoroizi,
 - enteropatiile exsudative (celiakia, limfangiectazia intestinală)
- b) extradigestive
 - respiratorii: epistaxis, hemoptizii,
 - genitale: pierderi menstruale crescute,
 - cardiace: mixoame, proteze valvulare,
 - renale: hematurie, hemosiderinurie (hemolize intravasculare cronice = HPN, hemoglobinuria „a frigore”, hemoglobinuria de marș).

B. Normo- sau hipersideremice

1. Anomalii ale sintezei hemului
 - anemiile sideroblastice congenitale
 - anemia sideroblastică idiopatică câștigată
 - anemiile sideroblastice secundare
2. Anomalii ale sintezei hemoglobinei
 - sindroamele talasemice
 - unele hemoglobinoze (Hb H, C, E, Hb Lepore ș.a.)

E. Pierderi de Fe crescute (hemoragii mici și repetate, cu sediu gastrointestinal sau extradigestive) și care epuizează depozitele de Fe ale organismului.

Anemiile hipocrome normo- sau hipersideremice aparțin uneia din următoarele categorii fiziopatologice:

A. Anomalii ale sintezei hemului (anemiile sideroblastice congenitale și câștigate).

B. Anomalii ale sintezei globinei (sindroamele talasemice, unele hemoglobinoze).

Clasificarea anemiilor hipocrome în forme hipo- și normo- sau hipersideremice are nu numai valoare teoretică, ci și practică, întrucât în timp ce primele răspund la terapia marțială, aceasta este contraindicată în anemiile hipocrome normo- sau hipersideremice.

3.1. Anemiile hipocrome hiposideremice prin carență de aport

3.1.1. Importanța problemei

Importanța anemiilor hipocrome hiposideremice prin carență de aport pentru practica pediatrică este subliniată de mai multe categorii de argumente.

3.1.1.1. Datele epidemiologice

- Conform datelor estimative ale O.M.S., carența de fier este cea mai răspândită carență nutrițională pe glob la ora actuală: peste 500 000 000 oameni suferă de carență marțială, din care cea mai mare parte aparține lumii a 3-a.

- Anemia hipocromă hiposideremică — în majoritatea covârșitoare a cazurilor fiind determinată de carența de fier — constituie cea mai frecventă boală hematologică a sugarului și copilului mic, reprezentând aproape 90% din totalul anemiilor copilului.

- 30—40% din sugarii internați în spital prezintă anemie hipocromă hiposideremică, ceea ce sugerează o altă dimensiune a problemei: aceea a eforturilor necesare într-o colectivitate pentru depistarea și tratamentul acestor anemii.

- Pe plan mondial se notează o frecvență crescută a anemiei prin carență de fier la copiii din categoriile sociale cele mai defavorizate (conform unor studii din S.U.A. deficitul de fier poate fi evidențiat la 39% din preșcolarii proveniți din familiile cu venituri mijlocii și mari și la 62% din copiii preșcolari ai familiilor cu venituri mici, Harris și colab., 1965).

- Se evidențiază, de asemenea, o predominanță a carenței de fier la sexul feminin, legată în cea mai mare măsură de pierderile de fier mai mari. Adolescentul și adultul tânăr au pierderi medii zilnice de 1 mg Fe elemental/zi, în timp ce adolescentele și femeile adulte pierd 2 mg/zi din acest oligoelement. Sarcina — în plus — duce la o pierdere de aproximativ 700 mg din capitalul total de 4 000—5 000 mg de Fe de la adult. Prevalența anemiei prin carență marțială în cursul sarcinii este considerabilă: 10—20% din femeile gravide sînt anemice în țările dezvoltate și cca 30% din femeile gravide din țările în curs de dezvoltare. Deși studii mai recente, care vor fi prezentate ulterior mai pe larg, contestă în prezent rolul reducerii capitalului marțial al femeii gravide în producerea anemiei hipocrome hiposideremice la sugar, frecvența anemiei în cursul sarcinii nu poate fi neglijată de organele de sănătate publică.

3.1.1.2. Aspecte practice de diagnostic, terapie și profilaxie a carenței de fier

- Anemia hipocromă hiposideremică prin carență de aport marțial este o boală hematologică care dispune în prezent de posibilitatea unui diagnostic corect și relativ facil.

• Datele clinice și mijloacele de investigație simple (determinarea cantității de hemoglobină în sângele periferic, hematocritul și examenul morfologic al frotiului de sânge periferic) permit, de asemenea, un screening hematologic ușor de efectuat pentru depistarea precoce a bolii. Aceasta are o valoare deosebită pentru studiile efectuate pe loturi mari de populație, ca și pentru diagnosticul de masă la populația pediatrică, la categoriile de vîrstă mai predispuse pentru carența de fier (sugar și copilul mic).

• Anemia hipocromă hiposideremică prin carența nutrițională de fier beneficiază de o terapie rațională și eficace — terapia marțială, care este relativ ușor de condus în practica urgentă.

• Studiile de fiziopatologie au demonstrat că tulburările datorate carenței de fier se desfășoară secvențial. Prima etapă (etapa sideropenică) este caracterizată prin faptul că deficitul nutrițional de Fe duce la o diminuare progresivă a rezervelor de fier, evidențiate prin scăderea feritinei și scăderea sau dispariția hemosiderinei din celulele reticulare. Este etapa preclinică, în această fază neexistînd deficit al cantității de hemoglobină în sângele periferic și/sau anomalii morfologice ale eritrocitului (microcitoză și/sau hipocromie).

În cazul că aportul nutrițional de fier continuă să fie deficient, se ajunge la etapa de **eritropoieză ferodeficientă**. În acest moment există hiposideremie ($\text{Fe} < 50 \mu\text{g/dl}$), coeficientul de saturație al transferinei este scăzut ($< 18\%$), numărul sideroblaștilor din măduva osoasă este mult scăzut sau absent ($< 10\%$); fierul neheminic din eritroblaști este mult scăzut sau absent. Scăderea cantității de fier primite de eritroblaști conduce la limitarea eritropoiezei și scăderea sintezei de hemoglobină.

În perioadele precoce ale eritropoiezei ferodeficiente, numărul de hematii și hemoglobina sînt ușor scăzute, fără anomalii morfologice sau cu modificări morfologice minime ale eritrocitelor circulante (anemie ușoară, normocitară și normocromă sau ușor microcitar-hipocromă).

În fazele avansate, tardive, ale eritropoiezei ferodeficiente se ajunge la tabloul tipic de anemie moderată sau severă, microcitară și hipocromă ($\text{CHEM} < 30\%$, $\text{HEM} < 27 \text{ pag}$).

Faptul că anemia este o expresie mai tardivă a carenței marțiale și evoluția secvențială — ritmul parcurgerii secvențelor depinzînd de situația rezervelor de fier și intensitatea proceselor de creștere și de hematopoieză — fac posibile depistarea sugarilor și copiilor cu risc crescut pentru dezvoltarea carenței de fier și instituirea unei profilaxii adecvate, cu mijloace relativ simple care vor fi detaliate ulterior.

Secvența perturbărilor în carența de fier este înfățișată în tabelul 17.

• Unele din complicațiile carenței marțiale sînt redutabile. Dacă ne vom referi numai la acelea, clar demonstrate în prezent: deficitul imunologic secundar, cu rol în producerea frecventă a infecțiilor și evoluția gravă a acestora, tulburările gastrointestinale, sau la anomalii presupuse a avea consecințe redutabile — perturbarea dezvoltării somatice și neuropsihice a copiilor — avem dimensiunile majore ale implicației carenței marțiale pentru sănătatea colectivităților umane.

Tabelul 17

Stadii în dezvoltarea carenței de fier (la adult)
(modificată după H. Franklin Bunn, 1980, 9)

Constante hematologice	Normal	Faza de sideropenie (faza latentă)	Faza de eritropoieză ferodeficientă		
			Anemie ușoară	Anemie moderată	Anemie severă
Hemoglobină g/dl	15 g/dl	13-15 g/dl	13 g/dl	10 g/dl	<7 g/dl
Hipocromie pe frotiu	Absent	Absent	±	+	++ (anulocite)
Microcitoză	Absent	Absent	Prezent	Prezent	Prezent
VEM	N	N	↓	↓	↓↓
CHEM	N	N	N	↓	↓↓
Fe medular de rezervă	Prezent	Scăzut	Absent	Absent	Absent
Fe seric	100 µg/dl	75-100 µg/dl	<75 µg/dl	<50 µg/dl	~ 25 µg/dl
CTL Fe	300 µg/dl	300 µg/dl	300 µg/dl	400 µg/dl	600 µg/dl
Coeficient de saturație al transferinei	N	N	↓	↓	↓↓
Protoporfirina eritrocitară liberă	N	N	↑ (±)	↑	↑↑

3.1.2. Etiologie

Apariția unei anemii hipocrome hiposideremice prin carență de aport este condiționată de o multitudine de factori etiologici acționând în momente și prin mecanisme diferite. Particularitățile metabolismului fierului la sugar și copilul mic explică diferitele condiții etiologice ce pot determina instalarea unei carențe marțiale de aport; toți acești factori etiologici acționează fie prin constituirea unor rezerve insuficiente de fier în viața intrauterină, fie prin restrângerea aportului alimentar sau a absorbției intestinale a fierului.

Studii efectuate în S.U.A., în mai multe zone urbane, în ultimii 20 de ani, au arătat o incidență a acestei anemii la copiii cuprinși între 6 și 36 luni de 17—44% (folosindu-se drept criteriu valori ale hemoglobinei sub 10 g%). Alt studiu, efectuat pe un lot de 417 copii cuprinși între 6 și 36 luni, a arătat un vîrf al incidenței anemiei de 30% între 10—15 luni, după care frecvența scade (fig. 22).

În determinismul anemiilor hipocrome hiposideremice prin carență de aport un loc deosebit este ocupat de factorii socioeconomiici. Incidența anemiei hipocrome hiposideremice prin carență de aport este un indicator fidel al nivelului socioeconomic, fiind invers proporțională cu situația socială, deoarece alimentele cu conținut bogat în fier sînt mai puțin disponibile grupurilor sociale cu venit scăzut. De aici decurge incidența crescută a anemiei prin carență de aport de fier la copiii negri, ca și variația frecvenței acestei anemii de la o populație la alta legată fiind și de factorul etnic, de felul (obiceiurile) alimentației, de incidența parazitozelor intestinale.

Tot mai mulți autori sînt de acord în a recunoaște că nu se poate stabili o relație directă între prezența unei anemii hipochrome hiposideremice la sugar și carența marțială la mamă. Determinarea concentrației hemoglobinei în singele cordonului ombilical la copiii născuți din mame cu anemie prin carență de fier nu este diferită de cea a copiilor proveniți din mame avînd concentrații normale ale fierului. Deci carența marțială la mamă nu implică apariția anemiei prin carență de

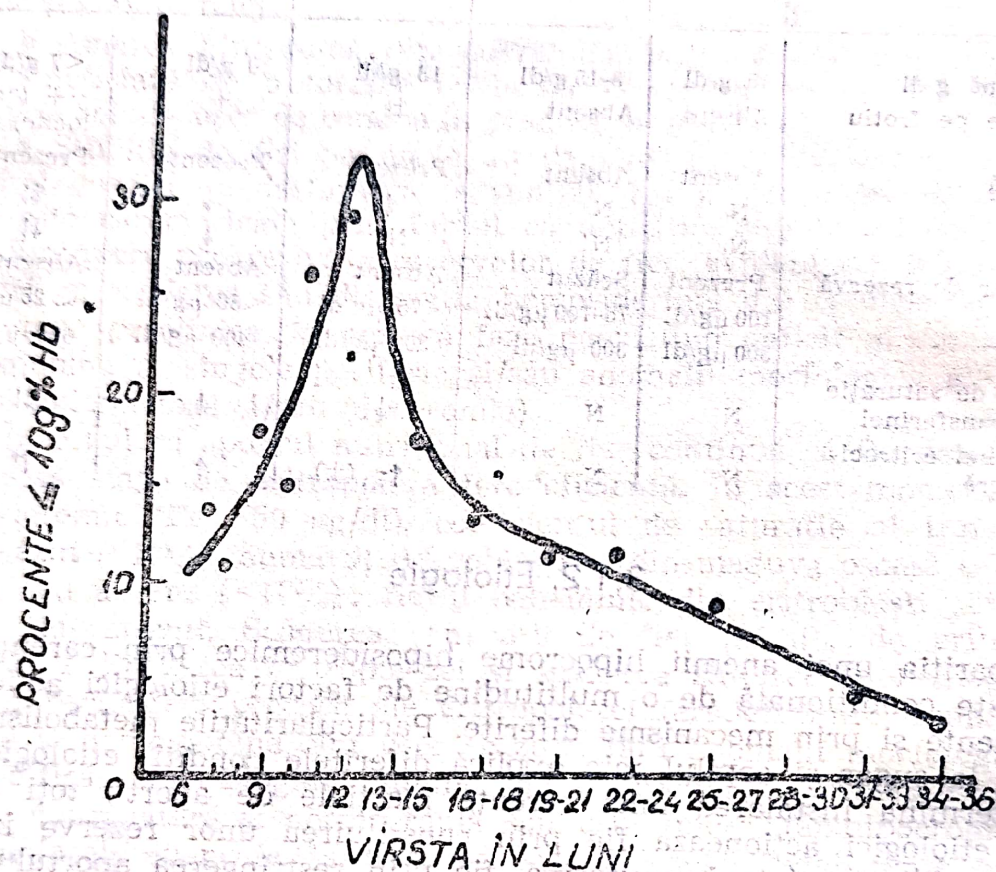


Fig. 22. — Curba de distribuție a cazurilor de copii între 6 și 36 de luni de viață, avînd valori ale hemoglobinei egale sau mai mici de 10 g/100 ml. Se remarcă vîrfurile de maximă frecvență (30% din cazuri), situat la vîrsta de 10—15 luni (Ph. Lankowsky, 1975).

fier la nou născut, acumularea hemoglobinei și depozitarea fierului la făt nedepinzînd de conținutul în fier al organismului matern (vezi și nota de subsol de la pag. 36).

Mentînerea unei concentrații normale a fierului la făt este rezultatul intervenției a 2 factori importanți :

- transferina fetală este mai saturată cu fier decît cea maternă. În aceste condiții, indiferent de concentrația fierului la mamă, saturația în fier a transferinei fetale va scădea rareori sub 15%, nivel la care lipsa fierului poate limita sinteza hemoglobinei ;
- acumularea fierului în depozite la făt poate fi favorizată de lipsa activității xantin-oxidazei hepatice. Această enzimă ce conține fier este esențială pentru depozitarea fierului în ficat. Lipsa ei face ca depozitarea fierului în ficat să fie ireversibilă în perioada fetală (scurt timp

după naștere enzima își intensifică activitatea). Acești doi factori înlesnesc un bilanț pozitiv al fierului în organismul fătului.

Transportul activ transplacentar al fierului se face împotriva gradientului de concentrație, sideremia maternă fiind mult mai scăzută decât cea fetală. Transferul fierului de la placentă la făt depinde de circulația activă a fătului, existînd o strînsă relație între dimensiunile fetale crescînde și cantitatea mai mare a fierului transferat, ceea ce implică reglarea transportării fierului de la mamă la făt de către făt. În aceste condiții orice leziuni la nivelul placentei (hematomul retroplacentar, placenta praevia etc.) sau tulburări circulatorii placentare pot influența transferul fierului de la placentă la făt, devenind astfel cauză de anemie hipocromă prin deficit al conținutului depozitelor de fier la făt.

În timpul dezvoltării sale intrauterine, fătul primește de la mamă o cantitate de 260—300 mg Fe. La naștere, $\frac{3}{4}$ din fierul organismului se află sub formă de hemoglobină circulantă pentru ca ulterior să se înregistreze o importantă reducere atît în concentrația de hemoglobină cît și în masa totală de hemoglobină. Limita minimă este atinsă la aproximativ 7 săptămîni pentru copiii născuți prematur și la 2—3 luni pentru copiii născuți la termen. La vîrsta de 6 săptămîni numai 40% din fierul organismului este prezent în hemoglobină. La vîrsta de aproximativ 4 luni cantitatea de fier din hemoglobină este egală cu cea prezentă la naștere. Creșterea rapidă cu triplarea greutatei în primul an de viață sau creșterea mai rapidă în greutate la copiii cu greutate mică la naștere se însoțește de dublarea cantității de fier hemoglobinic în primul an de viață. Această creștere rapidă obligă la suplimentarea cu fier a alimentației pentru că altfel copiii sînt expuși riscului apariției anemiei hiposideremice prin epuizarea depozitelor de fier. Starea depozitelor de fier este reflectată de nivelul feritinei plasmaticice.

La naștere nivelul feritinei plasmaticice este de 1,3 ng/ml, depășindu-l pe cel din sîngele matern, pentru ca începînd din a doua zi de viață acesta să crească rapid pînă la un nivel mediu de 215 ng/ml iar la vîrsta de 1 lună să fie de 356 ng/ml. Aceste nivele se mențin pînă la vîrsta de 2—3 luni cînd depozitele de fier sînt mobilizate pentru a corespunde necesităților masei de Hb extinse iar de la vîrsta de aproximativ 6 luni nivelul feritinei din plasmă scade pînă la aproximativ 30 ng/ml.

Factorii ce intervin în determinismul anemiei hipocrome prin carență marțială sînt următorii :

3.1.2.1. Insuficiența rezervelor marțiale la naștere

1) **Prematuritatea** reprezintă cea mai frecventă cauză a carenței marțiale, instalarea anemiei prin carență de fier fiind condiționată de 2 factori :

— pe de o parte prematurul se naște cu un capital de fier insuficient deoarece nu a avut timpul necesar constituirii rezervelor marțiale, nebeneficiînd de perioada cînd transportul transplacentar este maxim ;

— pe de altă parte creșterea foarte rapidă necesită un aport de fier mai mare decât al nou-născutului la termen, aport ce nu poate fi asigurat de alimentația lactată din primele luni de viață.

Același mecanism pare a fi implicat și în apariția anemiei hiposideremice la copiii născuți cu o greutate mai mică de 3 000 g.

2) **Gemelaritatea** ca factor etiologic al anemiei prin deficit de aport este ușor de explicat prin faptul că necesită un aport de fier din partea mamei mult mai mare pentru a putea realiza rezerve suficiente la feții gemelari.

Transfuziile fetofetale la gemenii univitellini explică apariția unei anemii hipocrome mai accentuate la geamănul transfuzor în condiții de creștere și alimentație identice. Pe de altă parte, destul de frecvent sarcinile gemelare sînt premature, agravînd astfel deficitul de fier.

3) **Multiparitatea.** Unele cercetări (29) evidențiază că nu există nici o legătură între carența de fier la mamă și apariția unei anemii hiposideremice la copil. Date recente (14, 53, 66) insistă asupra rolului multiparității în depleția rezervelor marțiale materne și aduc probe asupra influenței status-ului marțial matern asupra celui al sugarului.

4) **Transfuziile fetomaterne,** adică trecerea transplacentară a hematiilor fetale în circulația maternă, duc la diminuarea rezervelor marțiale ale fătului. Deși frecvente, importanța lor este mică. În 8% din sarcini aceste pierderi variază de la 0,5 la 40 ml sînge, iar în 1% din cazuri pierderile sînt chiar mai mari, putînd ajunge la 100 ml.

5) **Hemoragiile neonatale** din cadrul bolii hemoragice a nou-născutului realizează o depleție evidentă a rezervelor de fier ale acestuia.

6) **Ligatura precoce a cordonului ombilical** privează nou-născutul de un supliment de 40 mg Fe care s-ar fi realizat prin ligatura cordonului după încetarea pulsațiilor. Astfel, la 72 de ore de la naștere, volumul sanguin al copiilor al căror cordon a fost ligaturat precoce este de 82,3 ml față de 92,6 ml la copiii al căror cordon a fost ligaturat mai tîrziu. Volumul sanguin poate fi crescut cu 61% prin golirea vaselor placentare înainte de ligatura cordonului (vasele placentare conțin 75—125 ml sînge la naștere, ceea ce reprezintă 1/4—1/3 din volumul sanguin al fătului). Copiii ținuți sub nivelul placentei vor continua să cîștige sînge în timp ce copiii ținuți deasupra placentei vor sîngera în ea. Copiii cu o ligatură întîrziată a cordonului au valori ridicate ale hemoglobinei în primele săptămîni de viață.

7) **Leziuni ale cordonului ombilical în timpul sarcinii** pot determina pierderi de sînge ce devin sursă de anemie la nou-născut.

8) **Exsanguinotransfuzia** cu sînge provenit de la un donator anemic constituie o cauză posibilă a unor rezerve de fier deficitare la naștere.

9) **Sindromul de carență cuprică a nou-născutului** este o cauză foarte rară de anemie hipocromă prin carență de fier (vezi „Forme clinice de anemie hipocromă hiposideremică prin carență de aport“, 3.1.5.3.).

3.1.2.2. Carența marțială de aport

Depozitele de fier la naștere sînt suficiente pentru a asigura cerințele de fier în primele 4 luni de viață. De la 4 luni pînă la 1 an sînt necesare 200 mg fier, ceea ce înseamnă o absorbție zilnică de 0,4 mg

în primul semestru și 0,8—0,9 mg în al doilea semestru. Dieta zilnică a unui nou-născut la termen va trebui să conțină 8 mg fier începând din luna a VI-a pentru că eficiența de absorbție este de 10%. În cazul în care este vorba de un nou-născut având un deficit inițial de fier această cantitate suplimentară de fier va trebui adăugată alimentației de la vârsta de 3—4 luni, iar la prematuri de la 2 luni.

Carența marțială de aport poate fi realizată în următoarele situații:

1) **Aport alimentar insuficient.** Prelungirea excesivă a alimentației lactate reprezintă una dintre cauzele cele mai frecvente, mai ales atunci când este vorba de sugari alimentați artificial. Sărăciei în fier a lăptelui de mamă (1 mg/l), dar mai ales a lăptelui de vacă (0,5 mg/l) i se adaugă și o absorbție intestinală mai proastă a metalului din cauza bogăției sale în fosfați. În aceste condiții, una dintre măsurile profilactice esențiale ale carenței marțiale a sugarului va consta în îmbogățirea precoce a alimentației prin introducerea legumelor verzi și proteinelor animale, surse importante de fier.

2) **Alimentația cu exces de făinoase.** Cerealele conțin o cantitate suficientă de fier, însă absorbția lui este inhibată prin prezența în acestea a acidului fitic care formează cu ionii feroși un compus greu disociabil ce împiedică absorbția fierului. În distrofia prin făinoase anemia constituie un simptom constant atât prin absorbția deficitară a fierului cât și prin carența de proteine.

3) **Alimentația carentată în proteine** se însoțește de instalarea unei anemii hiposideremice, a cărei patogenie este neclară, neputându-se preciza dacă hipoproteinemia este legată direct de carența de fier sau este secundară unor pierderi intestinale.

4) **Dificultățile de alimentație** întâlnite la encefalopați constituie o cauză frecventă a anemiei hipochrome carentiale.

3.1.2.3. Malabsorbția intestinală a fierului

Tulburările digestive cronice (sindromul de malabsorbție, diareile trenante severe) constituie o cauză frecventă de carență marțială produsă prin mai multe mecanisme:

- împiedicarea absorbției intestinale a fierului;
- exsudare importantă a plasmelor și implicit a fierului plasmatic;
- microsingerări repetate la nivelul mucoasei intestinale prin hipersensibilizarea sugarilor la proteinele lăptelui de vacă integral (proteine termolabile). Alături de singerări se constituie și o enteropatie exsudativă „leaky gut sindrom“. Carența marțială, o dată constituită, induce prin ea însăși adevărate enteropatii exsudative care agravează malabsorbția fierului, instalându-se în acest fel un cerc vicios. Enteropatia exsudativă se rezolvă rapid sub tratament marțial.

Trebuie, de asemenea, subliniat faptul că malabsorbția nu se limitează niciodată la fier, însoțindu-se și de tulburări ale absorbției proteinelor, lipidelor, vitaminelor.

Absorbția deficitară a fierului din alimentație poate fi favorizată și de prezența în alimentație a unor factori inhibitori (fitați, fosfați, carbonați) sau lipsa unor factori reducători (acid ascorbic, acid clorhidric, acizi biliari, fructoză).

Absorbția intestinală a fierului mai poate fi scăzută în boli intestinale inflamatorii sau după gastrectomie (foarte rar la copil).

Deseori acești factori etiologici se asociază la același copil. Mai trebuie menționat faptul că, la sugar, un factor de agravare frecvent îl constituie infecțiile diverse, în special respiratorii, care accentuează hipocromia prin mecanismul de deturnare marțială.

3.1.2.4. Necesități crescute

Necesitățile de fier sînt crescute la prematuri, dismaturi, gemeni, al căror ritm de creștere este mai accentuat, ca și la copiii cu boli congenitale de cord.

Creșterea este foarte rapidă în prima copilărie și apoi în perioada pubertară, ceea ce explică frecvența mai mare a anemiei prin carență de fier la aceste vârste. Volumul sanguin și fierul din organism sînt direct legate de greutatea corporală pe tot parcursul vieții, astfel încît fiecare kilogram în plus implică un surplus de 35 pînă la 45 mg de fier în organism. În primul an este nevoie de aproape 200 mg. de fier pentru menținerea depozitelor de fier. Creșterea rapidă determină, o dată cu mărirea volumului vascular, diluarea masei hemoglobinei. Din aceste motive fiziologice, copiii cu greutate scăzută la naștere și în consecință cu masă redusă de hemoglobină la naștere sînt frecvent supuși unei carențe de fier.

De la 2 ani la pubertate, ritmul de creștere este de aproximativ 2,5 kg/an, ducînd la dezvoltarea unei carențe de fier de 100 mg/an sau 0,3 mg/zi. De aici necesitatea diagnosticării și corectării deficitului de fier în primii ani de viață. La pubertate greutatea se dublează cu un cîștig de aproape 30 kg pentru băieți și ceva mai puțin pentru fete. Această rată necesită 1200 mg fier sau 170 mg/an sau 0,5—1 mg/zi.

Deci balanța de fier este precară în primii 2 ani de viață și la pubertate, perioade de creștere maximă. În condițiile în care în aceste perioade nu se asigură un aport alimentar adecvat de fier se va ajunge la instalarea unei anemii hipocrome prin carență marțială.

3.1.3. Tablou clinic

Anemia hipocromă prin carență marțială de aport se întîlnește cel mai frecvent la grupa de vîrstă cuprinsă între 3 luni și 24 luni, cu maximum de frecvență între 6 luni și 18 luni. După vîrsta de 3 ani se întîlnește foarte rar, însoțind encefalopatiile, malnutrițiile și malabsorbțiile severe (în acest caz anemia avînd o etiologie mai complexă, carenței de fier asociindu-i-se și cea a factorilor antimegaloblastici). Deficiența fierului constituie mai mult o tulburare sistemică decît o simplă stare hematologică.

Semnele clinice ce apar sînt consecința tulburărilor produse de hipoxia antrenată de scăderea hemoglobinei și de lipsa fierului celular (tabelul 18).

Fazele inițiale ale anemiei sideropenice nu sînt însoțite de semne sau simptome clare, specifice, debutul său fiind lent, insidios. Dezvoltarea lentă a anemiei permite acomodarea fiziologică a copilului la valori foarte mici ale hemoglobinei, fără tulburări aparente.

Tabelul 18

Efectele tisulare ale deficitului de fier (după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Tractul gastrointestinal

- Anorexia
- Deprimarea creșterii
- Pica
- Glosita atrofică
- Disfagia
- Sindromul Kelly-Paterson
- Reducerea acidității gastrice
- „Leaky gut” syndrome (sindromul de „pierderi” intestinale)
- Scaune gualac pozitiv
- Enteropatie exsudativă (proteine, albumine, imunoglobulină, cupru, calciu)
- Sindromul de malabsorbție
- Malabsorbția fierului
- Malabsorbția generalizată (xiloză, grăsimi, vitamina A, atrofia mucoasei duodeno-jejunale)
- Scăderea activității citocromoxidazei, succindehidrogenazei și lactazei

Sistemul nervos central

- Iritabilitate
- Scăderea QI
- Scăderea atenției
- Scăderea performanțelor școlare
- Spasmul „hohotului de plîns”
- Edem papilar

Aparatul cardiovascular

- Creșterea la efort a frecvenței cardiace și a debitului cardiac
- Hipertrofia cardiacă
- Creșterea volumului plasmatic
- Creșterea valorilor ventilatorii pe minut
- Creșterea toleranței la digitală

Sistemul musculoscheletal

- Deficiența mioglobinei și citocromului C
- Scăderea performanței fizice
- Modificări radiologice osoase
- Efecte adverse în vindecarea fracturilor

Sistemul imunologic

- Creșterea frecvenței infecțiilor respiratorii

Modificări celulare

- Globulele roșii
- Eritropoieză inefficientă
- Scăderea supraviețuirii eritrocitelor (normală cînd se injectează la indivizi asplenic)
- Creșterea autohemolizei
- Creșterea rigidității globulelor roșii
- Creșterea susceptibilității la inhibitorii sulfhidrilici
- Scăderea producerii de hem
- Scăderea sintezei globinei și lanțurilor alfa
- Precipitarea monomerilor de α -globină pe membrana celulară (?)
- Scăderea activității glutatation peroxidazei și catalazei
- Insuficiența neutralizare a H_2O_2
- O mai mare susceptibilitate la hemoliză prin H_2O_2
- Leziuni oxidative ale membranei celulare
- Creșterea rigidității celulare
- Creșterea ratei glicolizei: glucozo-6-fosfat dehidrogenazei, 6-fosfatgluconat dehidrogenazei, 2, 3-difosfogliceratului (2, 3-DPG) și glutatationului

Creșterea reductazei NADH-methemoglobină
 Creșterea în eritrocite a transaminazei glutamic oxalacetice
 Creșterea protoporfirinei eritrocitare libere
 Afectarea sintezei de ADN și ARN în celulele măduvei osoase

Alte țesuturi

Reducerea enzimelor conținute în hem (citocrom C, citocrom oxidaza)
 Reducerea enzimelor ferodependente (dehidrogenaza succinică, aconitaza)
 Reducerea monoaminoxidazei (MAO)
 Creșterea excreției de norepinefrină urinară
 Reducerea tirozin hidroxilazei (enzimă ce convertește tirozina în dihidroxifenilalanină)
 Alterarea creșterii celulare a ADN, ARN și proteinelor
 Deficiență persistentă a fierului cerebral urmînd privațiunii marțiale pe termen scurt

Reducerea zincului în plasmă

Simptomatologia funcțională este necaracteristică, copiii fiind irascibili, apatici, obosiți, cu o capacitate redusă de concentrare. Atenția și percepția sînt diminuate, compromițînd performanțele școlare ale acestor copii.

Simptomele obiective sînt complexe, ca o consecință a afectării mai multor sisteme și țesuturi, și anume:

- **Tegumentele și mucoasele.** Semnul obiectiv cel mai constant este paloarea generalizată, interesînd tegumentele și mucoasele vizibile ce au în formele severe de anemie o nuanță „albă ca hîrtia”. Palmele și plantele, în mod normal de culoare roz la această vîrstă, sînt decolorate, cu aspect diafan. Timpul de recolorare, după presiunea exercitată la nivelul pulpei degetelor, este prelungit. La nivelul mucoaselor paloarea interesează conjunctivele, mucoasa bucală și faringiană.

Se mai constată prezența unor tulburări trofice ale fanerelor, consecință probabil a deficitului de hemenzime (citocromi, citocromoxidaza). Tegumentele sînt uscate, aspre, cu transpirații abundente; părul este uscat, friabil și crește încet; unghiile iau un aspect particular devenind concave (koilonichie — „spoon-nails”).

- **Tractul gastrointestinal.** Anorexia este un simptom precoce și obișnuit al anemiei feriprive, iar corectarea deficienței fierului duce la îmbunătățirea poftei de mîncare. O mare parte din acești copii au anemie feriprivă sînt subponderali, iar începerea tratamentului cu fier se însoțește de accelerarea creșterii. Anorexia este electivă pentru alimentele bogate în fier (deficit de fier tisular?).

Pica reprezintă o pervertire a apetitului, copiii manifestînd înclinație spre ingestia de pămînt (geofagie), gheață (pagofagie) sau alte materiale necomestibile: var, cărămidă. Pica este considerată un simptom al anemiei feriprive, cu toate că un număr de factori etiologici: nutriționali, psihici, socioeconomici, culturali și organici o pot induce.

Administrarea fierului în doze suficiente pentru a corecta anemia se însoțește și de dispariția acestei pervertiri a apetitului.

Stomatita angulară se manifestă prin ulceratii sau fisuri (ragade) la colțurile gurii.

Glosita atrofică dată de atrofia papilelor linguale (limba are un aspect roșu, neted și lucios în jumătatea anterioară), disfagia (traducînd modificări ale regiunii orofaringiene cu atrofie de mucoasă — sindro-

mul Plummer-Vinson constind în formarea unor stricturi la nivel cri-cofaringian) din cadrul sindromului Paterson-Kelly, descris în anemia prin carență de fier a adultului, nu apar la sugari și sînt observate foarte rar la copiii mari.

În unele cazuri s-a demonstrat existența unei acidități gastrice reduse, atît în condițiile bazale cît și după testul de stimulare cu histamină.

Anemia hiposideremică poate produce sîngerări intestinale care încetează la administrarea fierului. Se consideră că deficitul de fier ar produce modificări ale mucoasei intestinale, care se însoțesc de pierderi de sînge. Aproximativ 50% din copiii cu anemie feriprivă au hemoragii oculte în scaun, fără a se putea însă demonstra, prin mijloacele uzuale de explorare, existența vreunei leziuni organice la nivelul tractului digestiv.

Anemia feriprivă poate induce o enteropatie exsudativă sau sindrom „leaky gut” constind în pierderi de hematii, proteine plasmatic, imunoglobuline, cupru, calciu și care se vindecă prin terapie marțială. O enteropatie similară este indusă de laptele de vacă integral, determinînd apariția deficitului de fier.

S-a demonstrat existența unui sindrom de malabsorbție generalizat care constă în absorbția deficitară a D-xilozei, grăsimilor și vitaminei A. Enteropatia se asociază cu diferite grade de duodenită cronică și de atrofie a mucoasei la biopsia duodenală.

Betamina — pigmentul roșu din sfeclă — este mai bine absorbită de către persoanele cu deficiența fierului decît de cele normale, ceea ce duce la înroșirea urinei (beet-uria) după ingestia de sfeclă roșie.

Copiii cu anemie feriprivă au o activitate scăzută a unor enzime ale epiteliului intestinal — cum ar fi citocromoxidaza. Există de asemenea o tendință la constipație a acestor copii. Tulburările gastrointestinale agravează hipocromia prin deperdiția sanguină și proteică pe care o antrenează.

• **Sistemul nervos central.** Copilul anemic este trist, apatic, irascibil, cu scăderea capacității de concentrare la copiii mai mari, uneori chiar tulburări de atenție și percepție. În formele grave pot apărea lipotimii ca și edem papilar.

• **Sistemul cardiovascular.** Scăderea concentrației hemoglobinei determină scăderea capacității singelui de a transporta oxigenul, ceea ce duce la o stare de hipoxie cronică. Compensator crește frecvența cardiacă (tahicardia) și debitul cardiac. În anemiile feriprive severe, cu hemoglobină foarte scăzută (4 g%) este posibilă apariția insuficienței cardiace, orice afecțiune respiratorie intercurrentă putînd grăbi decompensarea cardiacă rapidă. Pe măsura accentuării anemiei se poate instala cardiomegalia (prin dilatarea miocardului) și apariția de sufluri cardiace de diferite grade.

Aceste modificări apar cînd concentrația hemoglobinei scade sub 7 g% și nu sînt specifice deficienței fierului, ele apărînd în toate anemiile grave.

• **Sistemul osteomuscular.** Copiii cu anemie feriprivă prezintă modificări osoase, similare celor întîlnite în anemiile hemolitice cronice, interesînd în special oasele calotei craniene și oasele metacarpiene. Radiologic, modificările craniene variază de la lărgirea moderată la spa-

tiului diploic pînă la realizarea unui veritabil aspect de „craniu în perie” (lărgirea spațiului diploic cu striațiuni verticale proeminente). Modificările radiologice citate apar mai frecvent la sugarii cu greutate mică la naștere, precum și la cei cu malnutriție proteică.

Se constată de asemenea o întârziere a procesului de vindecare a fracturilor.

Musculatura este hipotonă, iar la sugari se asociază cu întârzierea dezvoltării motorii.

Performanțele fizice ale acestor copii sînt scăzute, fiind în raport direct cu gradul hipoxiei indus de scăderea hemoglobinei.

• **Sistemul imunologic.** Se admite de mulți autori că anemia feriprivă creează o susceptibilitate crescută la infecții (respiratorii, digestive), prin perturbarea imunității celulare sau umorale. Studii mai recente nu confirmă acest fapt, astfel încît asupra relației dintre deficiența de fier și infecții nu există la ora actuală un consens unitar. S-a constatat însă că infecțiile (în special cele respiratorii) au o evoluție mai prelungită și mai severă decît la copiii cu valori normale ale hemoglobinei.

• **Alte manifestări tisulare ale carenței fierului.** S-a demonstrat că în țesuturile animalelor cu o carență de fier latentă există un deficit al enzimelor heminice — citocrom C, citocrom-oxidaza — și a enzimelor fero-dependente — succinatdehidrogenaza, aconitaza. Monoaminoxidaza mitocondrială este și ea scăzută, fiind o enzimă sensibilă la variația depozitelor de fier ale organismului. Este posibil ca o parte din tulburările de comportament să fie induse de scăderea acestei enzime la nivelul SNC și de excesul catecolilor.

Alte modificări tisulare sînt: creșterea excreției de norepinefrină urinară, reducerea tirozinhidroxilazei (enzimă care convertește tirozina în dihidroxifenilalanină), alterarea procesului de sinteză extracelulară de ADN, ARN și proteine, deficiență persistentă a fierului cerebral instalată după perioade scurte de carență marțială de aport. Se mai constată uneori o scădere a zincului plasmatic.

• **Țesutul hematopoietic.** În anemia feriprivă nu are loc numai o scădere a sintezei hemului și deci a hemoglobinei, dar și o afectare profundă a întregului metabolism al țesutului eritropoietic. În cadrul acestuia, metabolismul eritrocitar este afectat cel mai mult, constatîndu-se: scăderea duratei de viață a hematiilor, scăderea sintezei globinei și a lanțurilor α , scăderea activității catalazei și glutatión peroxidazei, creșterea glicolizei eritrocitare, creșterea transaminazei glutamic oxalice eritrocitare, creșterea protoporfirinei eritrocitare libere, creșterea sintezei de ADN și ARN în celulele măduvei osoase, creșterea autohemolizei, creșterea rigidității globulelor roșii, creșterea susceptibilității la inhibitorii sulfhidrilici.

În afara tuturor modificărilor menționate, în 10—15% din cazuri se mai poate constata prezența unei sponomegalii moderate.

Se mai pot asocia și alte semne de carență și anume: semne clinice și radiologice de rahitism, ca și hipoproteinemie cu edeme.

Există deseori o stare febrilă, în raport cu infecții trenante și repetate, virale sau bacteriene, dar care poate, de asemenea, să releve un mecanism pur metabolic, febra cedînd o dată cu corectarea hipocromiei.

3.1.4. Date de laborator

3.1.4.1. Examenul hematologic

• **Sîngele periferic.** Hemograma reprezintă adesea o investigație suficientă pentru diagnostic. În cele mai multe cazuri numărul de hematii este normal sau ușor scăzut, cifrele variind între 3 000 000—4 500 000/mm³ (în formele severe pot ajunge la valori sub 2 500 000/mm³), în schimb hemoglobina și hematocritul sînt semnificativ scăzute. Semnul caracteristic este considerat scăderea hemoglobinei (deficitul de fier afectînd în primul rînd sinteza hemoglobinei) care este totdeauna mai importantă decît scăderea numărului de hematii. Hemoglobina este scăzută sub 9 g%, în formele severe putînd ajunge la 3—4 g%. Hematocritul este constant scăzut, chiar și atunci cînd numărul de hematii este normal, anemia hipocromă feriprivă fiind o anemie microcitară.

Examenul morfologic al singelui periferic evidențiază caracteristica acestei anemii care este de tip hipocrom și microcitar (fig. 23 și 24).

Fig. 23. — Sînge normal. Colorație May Grünwald-Giemsa ($\times 3200$). Majoritatea eritrocitelor au zona centrală mai palidă, în contrast cu cea periferică, care este gradat mai intens colorată ($\rightarrow$).

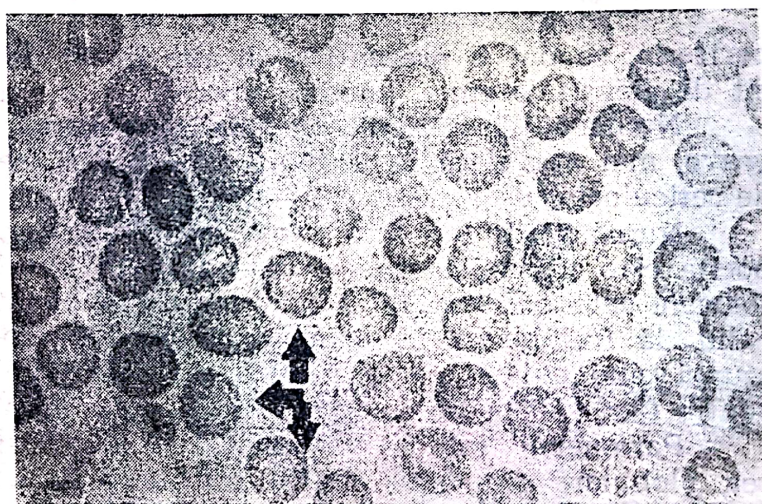
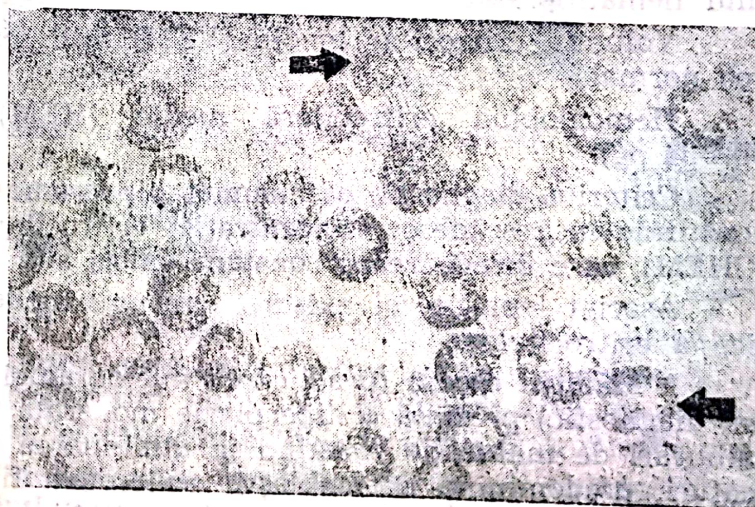


Fig. 24. — Sînge periferic. Anemie hipocromă hiposideremică severă. Colorație May Grünwald-Giemsa ($\times 3200$). La toate eritrocitele zona centrală, palidă, cuprinde aproape toată suprafața globulară și lasă numai un inel periferic, colorat (anulocite). Unele eritrocite au și talie mică (microcite hipocrome), cum este cel de la orele 12 ($\rightarrow$). În colțul din dreapta jos un eritrocit în „semn de tras la țintă“ ($\Rightarrow$).



Prin colorația May Grünwald-Giemsa se evidențiază anomaliile eritrocitare și anume diminuarea diametrului mediu eritocitar, realizând microcitoza cu deviere la stînga a curbei Price-Jones. Eritrocitele au centrul palid, înconjurat de un inel redus de hemoglobină, realizînd în formele severe aspectul particular de anulocite (fig. 25) sau celule în „semn de tras la țintă”. Poikilocitoza și eliptocitoza sînt prezente numai în formele severe de anemie. În unele cazuri pot apare eritroblaști în

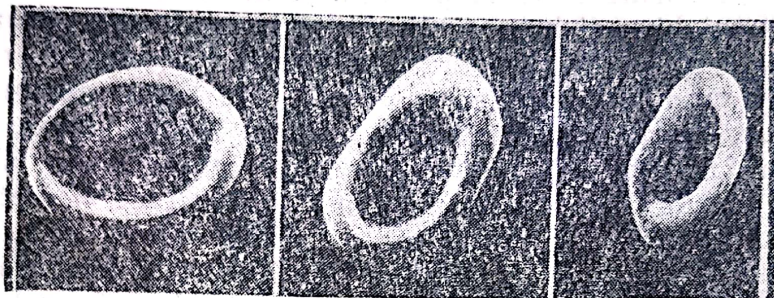


Fig. 25. — Anulocite (microeliptocite), microscopie electronică în scanning.

periferie, ce pot fi prezenți și în alte tipuri de anemii asociate cu deficit de fier (talasemie, anemie sideroblastică, intoxicația cu plumb).

Numărul de reticulocite este în general normal, dar în anemiile grave, mai ales dacă se asociază și sîngerări, se înregistrează un număr de reticulocite ușor crescut (3—4%).

Numărul de leucocite este normal sau ușor scăzut. Cifra de trombocite este variabilă, uneori notîndu-se o trombocitopenie moderată (în formele severe de anemie), dar poate fi prezentă și o creștere a numărului de trombocite în formele cu anemie moderată. Trombocitopenia, atunci cînd există, poate fi consecința deficitului de fier (trombocitele conțin fier) sau poate traduce un deficit în acid folic sau trombopoietină.

Parametrii (indicii) eritrocitari sînt și ei modificați. Astfel, valoarea globulară (raportul dintre cantitatea procentuală de hemoglobină și numărul de hematii) este totdeauna subunitară. Prezintă inconvenientul că nu ține seamă de hematocrit și în consecință de volumul hematiilor.

Volumul eritocitar mediu (VEM) este scăzut în raport cu valoarea normală.

Hemoglobina eritocitară medie (HEM) este scăzută (normal 30—34 pg).

Criteriul diagnostic al anemiei hipochrome prin carență marțială îl constituie însă scăderea concentrației eritrocitare medii de hemoglobină (CHEM), care înregistrează constant valori sub 30% (normal : 34 ± 2).

Asociat leptocitozei există o creștere moderată a rezistenței osmotice a eritrocitelor.

• **Măduva osoasă** (practicarea mielogramei nu este obligatorie pentru diagnostic) prezintă o hiperplazie moderată a seriei eritroblastice, cu tulburări de maturație constînd în diminuarea proporției de eritroblaști maturi, predominînd normoblaștii policromatofili ce au dimensiuni mai mici decît normal, datorită reducerii cantității de citoplasmă (fig. 26 și 27).

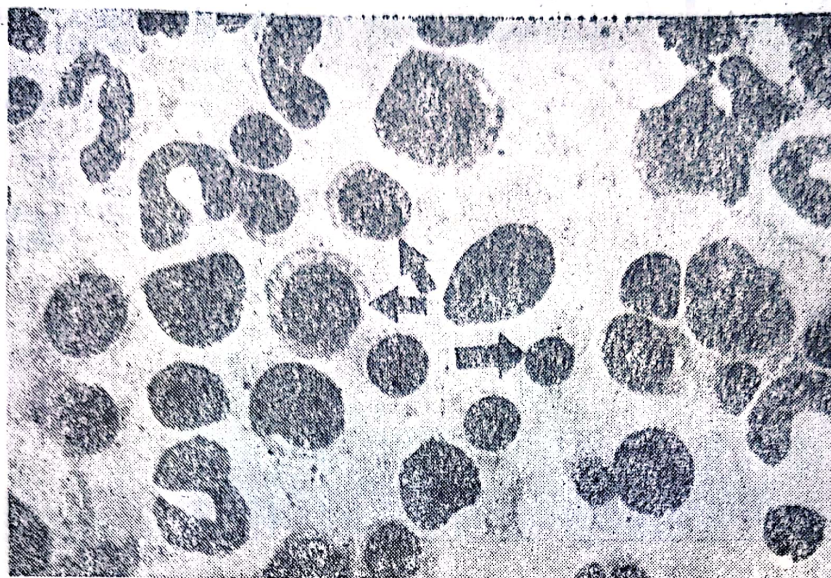


Fig. 26. — Măduvă osoasă normală. Colorație May Grünwald-Giemsa ($\times 3200$). Eritroblaști ($\rightarrow$) de talie diversă și în diverse etape de maturare (bazofil în stînga, policromatofil în sus și oxifil în dreapta).

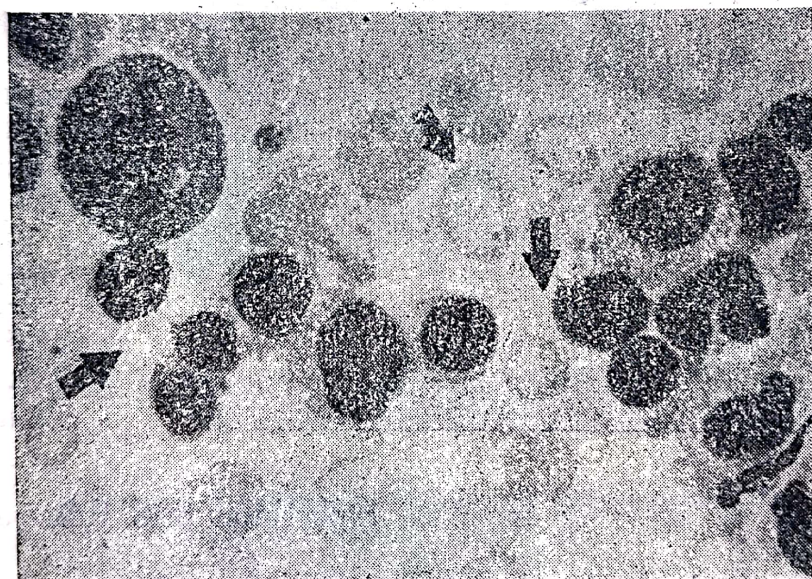


Fig. 27. — Măduvă osoasă. Anemie hipocromă hiposideremică severă. Colorație May Grünwald-Giemsa ($\times 3200$). Două grupe de 4 și 3 eritroblaști de talie relativ redusă, cu nucleu picnotic și citoplasmă puțină, cu marginile zdrențuite (eritroblaști „feriprivi“) ($\rightarrow$). Prezența acestor eritroblaști „feriprivi“ alături de anulocite ($= >$) este sugestivă pentru diagnosticul de anemie feriprivă.

Colorația Perls permite evidențierea și numărarea sideroblaștilor, adică a eritroblaștilor conținând granulații de fier nonhemoglobinic (granule de hemosiderină). Aceștia sînt diminuați mult sub 10% sau chiar absenți (la subiecții normali ei reprezintă 20—60% din eritroblaștii medulari) (fig. 28). Cercetarea prezenței sideroblaștilor are o valoare diagnostică deosebită, permițînd diferențierea anemiilor hipocrome prin ca-

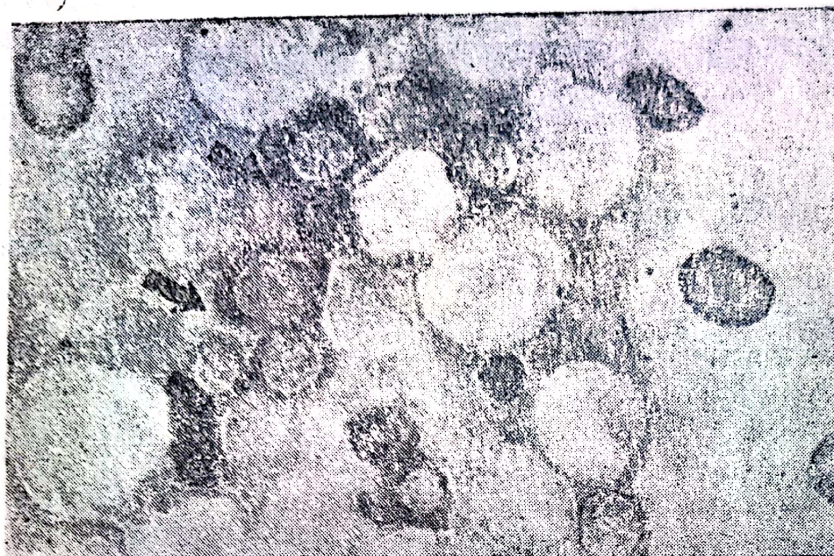


Fig. 28. — Măduvă osoasă. Anemie hipocromă hiposideremică severă. Colorație Perls pentru hemosiderină ($\times 3200$). Eritroblaști fără granule de hemosiderină (sideroblaști absenți) ($\rightarrow$).

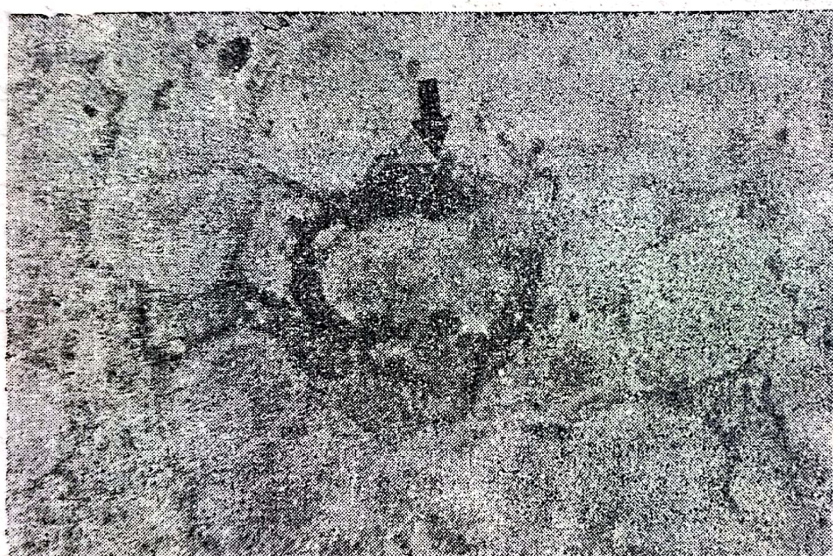


Fig. 29. — Măduvă osoasă normală. Colorație Perls pentru hemosiderină ($\times 3200$). Macrofașgul central prezintă în citoplasmă granule mari de hemosiderină ($\rightarrow$).

rență marțială de aport de anemiile hipocrome prin tulburarea sintezei hemoglobinei.

La colorația Perls se observă că celulele reticulare medulare nu conțin granulații de hemosiderină (fig. 29 și 30).

3.1.4.2. Tablou biochimic

Fierul seric (sideremia). Nivelul sideremiei reflectă balanța între absorbție și utilizare pentru sinteza hemoglobinei, eliberarea de fier prin distrugerea hematiilor și dimensiunea depozitelor. O concentrație normală a fierului seric reflectă un echilibru între fierul care intră și fierul care părăsește circulația.

Determinarea sideremiei, indispensabilă pentru diagnostic, arată valori scăzute ale acesteia, cuprinse între 40—60 $\gamma\%$ în formele obișnuite, putând ajunge la valori sub 25 $\gamma\%$ în cele severe.

Fig. 30. — Măduvă osoasă. Anemie hipocromă hiposideremică. Colorație Perl pentru hemosiderină ($\times 3200$). Macrofagul central are vacuole și incluzii fagocitate, dar nu are granule de hemosiderină ($\rightarrow$)



În interpretarea sideremiei trebuie ținut seama de faptul că aceasta prezintă variații diurne, observindu-se concentrații mai mari dimineața și mai scăzute seara. Astfel la persoanele normale, sideremia este dimineată în jur de 140 $\gamma\%$ iar seara scade pînă la 40 $\gamma\%$. De aceea determinarea sideremiei trebuie făcută dimineața (la ora 8 sideremia este de 140 $\gamma\%$, iar saturația transferinei de 47%, în timp ce la ora 10 sideremia de 40 $\gamma\%$ și saturația de 13%).

Sideremia variază și în funcție de vîrstă, sex, alimentație, metoda de laborator utilizată pentru determinarea ei. Rezultă deci că limitele sale de variație sînt largi (tabelul 19).

Bilirubinemia este de obicei normală, dar poate descrește paralel cu scăderea numărului de hematii, deoarece durata de viață și ritmul de distrugere eritrocitare sînt normale.

Anemia hipocromă hiposideremică prin carență de aport se asociază cu prezența unei **hipoproteinemii** de grad variabil în raport cu severitatea anemiei și importanța carenței alimentare.

Tabelul 19

Sideremia și coeficientul de saturație a transferinei (29)

Vîrsta (ani)	Concentrația serică în $\gamma\%$	Coeficientul de saturație a transferinei
0,5—2	68 $\pm$ 3,6 (16—120)	22 $\pm$ 1,1 (6—38)
2—6	72 $\pm$ 3,4 (20—124)	25 $\pm$ 1,2 (7—43)
6—12	73 $\pm$ 3,4 (23—123)	25 $\pm$ 1,2 (7—43)
18 $\rightarrow$	92 $\pm$ 3,8 (48—136)	30 $\pm$ 1,1 (18—46)

Coeficientul de saturare a siderofilinei (normal 30%) este un indicator mult mai fidel al situației fierului în organism decît valoarea fierului plasmatic, fiind constant scăzut (sub 16%) (vezi tabelul 19).

Nivelul transferinei crește în deficitul de fier. În plus, saturația transferinei reflectă disponibilitatea fierului pentru hematopoieză. Cînd

transferina scade sub 16%, deficitul de fier începe să limiteze sinteza hemoglobinei.

În anemia carențială scăderea depozitelor de fier se traduce prin : scăderea marcată a sideremiei, capacitatea de fixare a fierului mult crescută și scăderea saturației în fier.

Capacitatea latentă de fixare a fierului, a cărei valoare normală este de 250 %, este crescută la peste 400 %.

În deficitul progresiv de fier are loc o succesiune bine definită de modificări biochimice și hematologice :

1. Scăderea depozitelor de fier și scăderea conținutului în hemo-siderină a ficatului și măduvei osoase.

2. Scăderea feritinei serice sub 10 ng/ml (normal 35 ng/ml). Fe-ritina serică apreciază cu acuratețe depozitele de fier din organism.

3. Scăderea sideremiei, creșterea capacității totale de legare a fie-rului peste 350 %, scăderea capacității de saturare a transferi-nei sub 15%.

4. Creșterea nivelelor de protoporfirină eritrocitară liberă.

5. Apariția anemiei hipocrome și microcitoză progresivă.

6. Scăderea activității enzimelor intracelulare ce conțin fier.

Ordinea inversă a acestor transformări este urmărită atunci cînd se face tratament prin administrare orală a fierului. Fierul seric și ca-pacitatea de legare a fierului pot constitui indicatori ai eficacității tra-tamentului marțial (tabelul 20).

Tabelul - 20

Fierul seric și capacitatea de legare a fierului în diverse situații clinice (29)

Fierul seric

Scăzut	Crescut
Deficiența de fier	Anemia aplastică
Infecții acute și cronice	Leucemia acută
Sarcina	Anemia hemolitică
Boli debilitante (uremie, cancer etc.)	Eritropoeiza inefficientă
	Supraîncăr-carea de Fe
	— hemocro-matoză
	— transfu-zional
	— hemiside-roza
	Anemia pernicioasă netratată
	Ciroza
	Hepatita acută

Capacitatea latentă de legare a fierului

Infecții	Deficiența de fier
Boală hemolitică	Sarcina
Boli debilitante	
Ciroză	
Hepatită	
Anemia pernicioasă netratată	
Hemocromatoza	
Transfuzii	
Hemosideroza	

De remarcat că în anemiile din infecțiile cronice, sideremia și capacitatea latentă de fixare a siderofilinei sînt scăzute semnificativ, dar coeficientul de saturare nu este la fel de scăzut ca în anemia prin carență marțială.

Feritina plasmatică. Determinarea concentrației plasmatice a feritinei, prin metoda imunoradiometrică, este deosebit de utilă reprezentînd o metodă clinică cantitativă sensibilă, în estimarea nivelului fierului de depozit. S-a observat că feritina serică este crescută sau scăzută proporțional cu nivelele depozitelor de fier. Feritina plasmatică are valori ce variază în raport cu vîrsta. Concentrația medie a feritinei din singele cordonului ombilical este de 113 ng/ml. Începînd din a doua zi de viață feritina din plasmă crește semnificativ, atîngînd nivelul mediu de 356 ng/ml la vîrsta de 1 lună. Acest nivel înalt de feritină este menținut în primele 2—3 luni de viață cînd fierul de depozit este mobilizat pentru a răspunde nevoilor eritropoiezei, iar nivelul feritinei plasmatice scade. Copiii care nu primesc alimente ce conțin fier, nu au un nivel măsurabil de feritină la vîrsta de 6 luni (nivel nul), ceea ce reflectă completa epuizare a fierului de depozit. Valoarea medie a feritinei plasmatice de la 6 luni la 15 ani este de 30 ng/ml. La adulți această valoare corespunde unei carențe în fier: la aceștia concentrația medie este de 39 ng/ml la femei și de 140 ng/ml la bărbați. Nivelele scăzute ale feritinei plasmatice la copiii sănătoși indică faptul că nu acumulează fier de rezervă pe perioada creșterii.

În anemiile din infecțiile cronice concentrația feritinei serice este normală sau crescută, ceea ce adaugă un criteriu valoros în diagnosticarea lor (fierul seric și capacitatea de saturare cu fier pot fi scăzute atît în anemia carențială cît și în anemia din infecțiile cronice).

Deși concentrația feritinei serice reflectă nivelul depozitelor de fier, în cele mai multe cazuri, există și excepții:

- în cursul terapiei marțiale concentrația feritinei plasmatice crește brusc în prima săptămînă, pentru ca apoi să se stabilizeze sau să scadă, ceea ce nu reflectă situația depozitelor de fier;

- nivele crescute de feritină serică au fost găsite la adulți cu leucemie mieloblastică acută, boala Hodgkin, copiii cu leucemie acută limfoblastică.

Se apreciază că 1 μ g feritină/l reprezintă 8—10 ng de fier de depozit.

Determinarea feritinei plasmatice, estimînd depozitele de fier, permite diferențierea anemiilor hipocrome hiposideremice prin deficit de fier, de cele produse prin deturnarea fierului, în care nivelul feritinei este crescut.

Protoporfirina eritrocitară liberă (PEL). Protoporfirina reprezintă penultimul stadiu în procesul de biosinteză a hemului, înaintea incorporării fierului. Carența alimentară de fier va avea ca rezultat acumularea de protoporfirină neutilizată la nivelul normoblaștilor și eliberarea în circulație a unor eritrocite conținînd nivele crescute de protoporfirină liberă.

Protoporfirina eritrocitară liberă este, astfel, crescută în anemia prin carență de fier (peste 160 μ g/100 ml eritrocite). Raportul $\frac{PEL}{Hb}$ este moderat crescut în anemia prin carență de fier (fiind un indicator util al acesteia) și este peste 5,5 μ g/g Hb, nedepășind niciodată 17,5 μ g/g Hb.

În talasemii PEL este normală, ceea ce permite diagnosticul diferențial. Raportul $\frac{PEL}{Hb}$ crește atunci când rezervele de fier sînt epuizate și înainte de apariția anemiei. La copiii mici creșterea raportului $\frac{PEL}{Hb}$ reprezintă un indicator mai bun al carenței de fier decît saturația redusă a transferinei.

Cea mai mare creștere a nivelului PEL se observă în intoxicația cu plumb, în care valorile cresc de 11 ori față de normal.

În concluzie, protoporfirina eritocitară liberă este foarte utilă în diferențierea principalelor cauze de microcitoză: carența de fier, talasemia α și β și intoxicația cu plumb. În timp ce în talasemie nivelul protoporfirinei eritocitare libere rămîne normal, în carența de fier și în intoxicația cu Pb el este ridicat, fiind mult mai crescut în caz de intoxicație cu Pb decît în carența de fier.

Eliminarea cobaltului. Cobaltul este un element din aceeași grupă cu fierul, avînd proprietăți asemănătoare acestuia. În carența de fier, atât fierul cît și cobaltul se absorb în cantitate mai mare la nivelul tractului gastrointestinal. Cobaltul absorbit nu pare a se încorpora într-o formă de depozit, (spre deosebire de fier care este încorporat în feritină) și este eliminat în urină. Aceasta face posibilă depistarea deficienței de fier printr-o metodă bazată pe administrarea orală a unei doze de cobalt urmată de măsurarea eliminării sale urinare. Testul constă în administrarea orală a unei doze de cobalt radioactiv Co^{57} și în măsurarea radioactivității urinare într-un interval de 6 ore de la ingestie.

La subiecții între 15—30 de ani, procentul de eliminarea urinară de Co este în medie de 10% (variind între 5—14%), în timp ce în caz de deficit de fier eliminarea sa urinară crește la 19% (variind de la 15—27%). Astfel, acest test diferențiază pacienții cu deficiență de fier de pacienții normali. Reflecțind o absorbție crescută de fier, testul este pozitiv nu numai în anemia prin deficit de fier, dar și în alte circumstanțe (hemocromatoza idiopatică, pierderile acute de sînge, unele cazuri de talasemie majoră).

False valori scăzute apar în bolile renale și la pacienții cu nefrectomie. Malabsorbția datorată bolilor intramurale ale duodenului, cum ar fi boala celiacă, duc la valori urinare de Co scăzute, în timp ce bolile inflamatorii ale ileonului par să nu afecteze absorbția cobaltului decît în asocierie cu steatoreea, moderată sau gravă.

Cantitatea de cobalt necesară acestui test este mică, iar doza de răspîndire în organism, în mucoasa intestinală sau în țesutul hematopoietic, este neglijabilă.

Absorbția fierului. Explorarea izotopică a absorbției fierului se face folosind radiofer ^{59} și demonstrează aviditatea extremă a eritroblaștilor pentru fier, cu scăderea plasmatică foarte rapidă a radiotrasorului și încorporare globulară foarte importantă și foarte precoce. Procentul de fier absorbit de intestin depinde de cantitatea de fier administrată, de natura acestuia, de cantitatea de fier depozitată în organism și de gradul eritropoiezei și este influențat de modificările patologice care afectează stomacul și intestinul.

La pacienții cu anemie sideroblastică sau prin deficit de piruvatkinază, precum și la copiii cu β -talasemie homozigotă, se observă o ab-

sorbție crescută a fierului, chiar și în prezența unor depozite de fier normale sau crescute. Aceasta face ca studiul absorbției fierului (administrare orală de fier radioactiv, urmată de determinarea radioactivității plasmei) să nu prezinte o valoare prea mare pentru diagnosticul anemiei feriprive.

Explorarea cu ^{59}Fe evidențiază o scurtare moderată a duratei de viață a hematiilor. Această hiperhemoliză, de natură corpusculară, semnifică o oarecare fragilitate a hematiei hipocrome, și ea este atribuită unui deficit în mieloperoxidază al acesteia.

Ferocinetica evidențiază un clearance al fierului plasmatic foarte rapid, cu un transport al fierului la măduvă și utilizare de către eritrocit, normale sau crescute. Turnover-ul fierului eritrocitar este mai mare decât la normali. Aceste date sugerează existența unei eritropoieze ineficace în caz de deficit de fier.

Răspunsul la tratamentul oral cu fier constituie un test final în explorarea deficitului de fier. Reticulocitoza, cu valoare maximă între a 7-a și a 10-a zi, asociată cu o creștere semnificativă a hemoglobinei după administrarea de fier pe cale orală este o dovadă a deficitului de fier.

Proba cu desferal. A fost descrisă o tehnică de măsurare a depozitelor de fier prin administrarea unui agent de chelare a fierului, respectiv desferoxamina. Cantitatea de fier eliminată în urină după injectarea intramusculară a acestui chelator este strâns corelată cu cantitatea de fier din depozite. În anemia hipocromă prin carență martială, acest chelator nu antrenează nici o eliminare urinară de fier. Cu toate acestea, alți factori, cum ar fi hemoliza, influențează cantitatea de fier eliminată, ceea ce face acest test insuficient (tabelul 21).

Tabelul 21

Teste cu valoare în diagnosticul anemiei prin carență de fier (29)

1. Frotiul sanguin: globule roșii hipocrome și microcitare

<u>VEM</u>	< 70 μm^3
<u>HEM</u>	< 27 pg
<u>CHEM</u>	< 30 %
2. Măduva osoasă: maturarea eritroblastilor întârziată (cu deviere la stînga), scăderea sideroblastilor (la colorația Perls)
3. Fierul seric: scăderea sideremiei, creșterea capacității de legare a fierului, scăderea procentului de saturație a transferinei
4. Feritina plasmatică scăzută
5. Raportul protoporfirină eritrocitară liberă : crescut

hemoglobină
6. Testul de excreție a cobaltului: creșterea excreției de ^{57}Co administrat oral.
7. Testul de absorbție a fierului: crescut
8. Testul de chelare cu Desferrioxamine B: excreția de fier, urmînd injecția de Desferrioxamine B, corelată cu depozitele de fier
9. Răspunsul terapeutic la fier administrat oral.

3.1.4.3. Alte anomalii biologice

Alte anomalii biologice, avînd un interes practic foarte limitat, descrise în anemia hipocromă prin carență martială, sînt:



- hipocupremie cu scăderea proporțională a ceruloplasminei serice;
- diminuarea cantității de vitamină B₁₂ intraeritocitară;
- creșterea cantității de acid ascorbic în leucocite;
- creșterea eliminării urinare a acidului xanturenice;
- diminuarea sintezei porfirinei în eritrocite;
- existența unei stări de carență imunitară caracterizată prin deficit în producerea și transformarea MIF (migration inhibiton factor), anomalii morfologice ale mitocondriilor limfocitare și diminuarea sintezei de ADN limfocitar și mitocondrial (consecință probabil a unui deficit în ribonucleotid reductaza, enzimă ce conține fier).

În ceea ce privește leziunile histologice ale mucoasei jejunale, descrise în carențele marțiale (leziuni de atrofie vilozitară parțială) (fig. 31), există, în prezent, două ipoteze patogenice: unii autori le atribuie carenței de fier, iar alții hipersensibilității la proteinele laptelui de vacă.

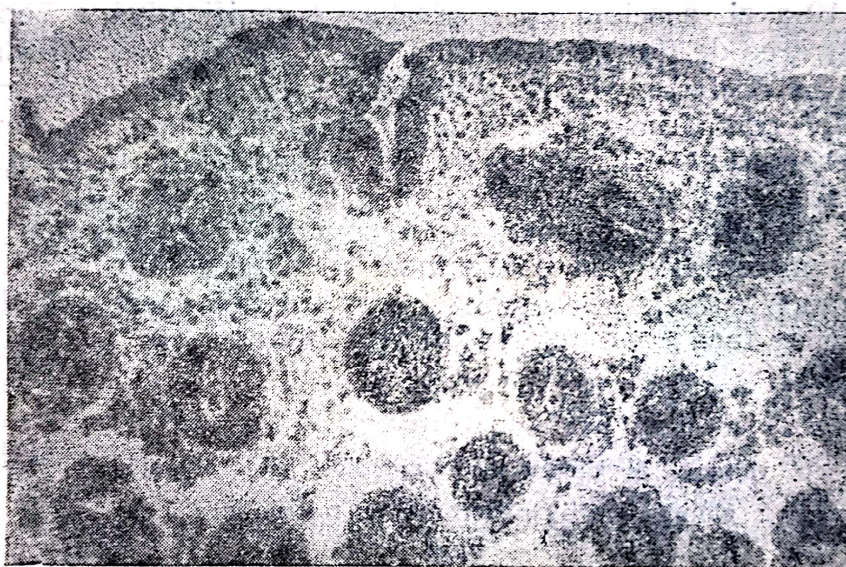


Fig. 31. — Copil în vîrstă de 1 an și 6 luni, cu anemie hipocromă hiposideremică. Atrofie vilozitară severă; epiteliu cuboprismatic cu citoplasmă granulovacuolară. Reacție glandulară hiperplazică.

Radiografia de craniu evidențiază în formele severe de anemie hipocromă hiposideremică aspectul de „craniu în perie” (fig. 32).

3.1.5. Forme clinice

În afara formei „clasice” de anemie hipocromă hiposideremică prin carență marțială de aport descrisă la sugar, mai există și câteva forme particulare.

3.1.5.1. Forme fruste

Reprezintă formele clinice cele mai frecvent întîlnite în practică. În acestea epuizarea completă a rezervelor de fier nu se însoțește to-

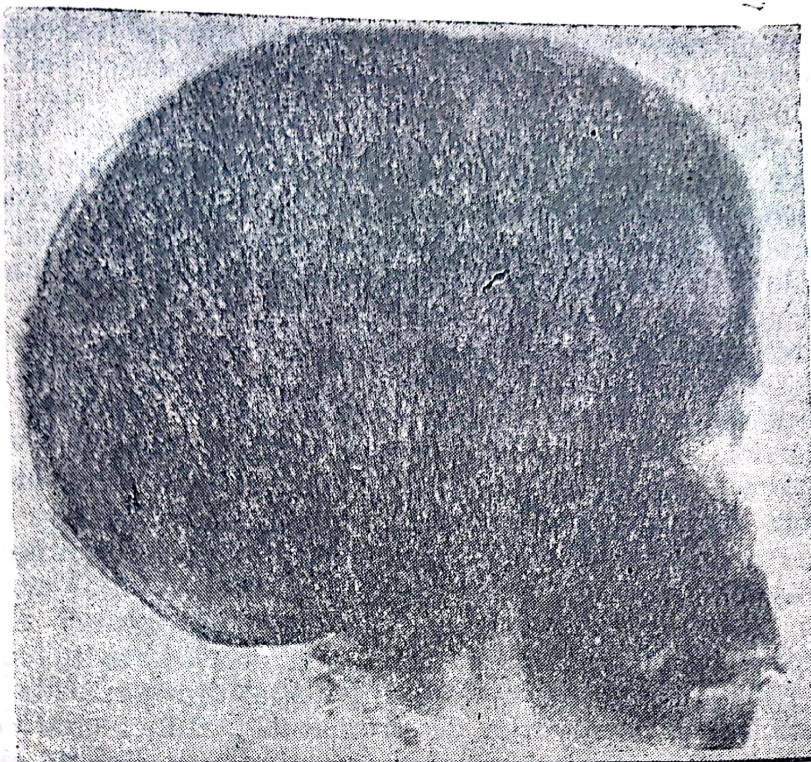


Fig. 32. — Anemie hipocromă prin carență de aport de fier (formă severă, cu evoluție de lungă durată). Radiografie craniană de profil, evidențiind un aspect de craniu „în perie”, însoțind o marcată îngroșare a diploei oaselor frontale, aspect similar celui din boala Cooley.

tuși de hipocromie, concentrația hemoglobinei fiind egală sau superioară cifrei de 9 g% (dar totdeauna sub 11 g%). Se constată însă prezența hiposideremiei, deși uneori și aceasta poate fi absentă (în acest caz diagnosticul se stabilește prin cercetarea citologică a fierului în frotiul medular). Aceste anemii carentiale fruste se tratează ca orice anemie hipocromă hiposideremică prin carență marțială și după aceleași reguli.

3.1.5.2. Hipocromia relativă din cardiopatiile congenitale cianogene

La copiii purtători ai unei cardiopatii congenitale cianogene, măduva osoasă răspunde stimulului anoxic persistent prin poliglobulie. Această poliglobulie nu se însoțește de creșterea proporțională a hemoglobinei care este normală sau ușor scăzută (în cifră absolută). Consumul excesiv de fier necesar eritropoiezei accentuate, neînsoțit de aport exogen suplimentar de fier, va avea ca efect instalarea carenței marțiale. Suplimentarea sistematică a aportului de fier printr-un tratament marțial suficient de prelungit va avea ca efect ameliorarea stării generale și reluarea creșterii ponderale.

3.1.5.3. Anemia hipocromă cu hipocupremie a sugarului

Este o entitate recent descrisă la sugarii născuți prematur.

• Etiologic: nevoile zilnice de cupru sînt apreciate a fi de 80 γ /kg la sugar și copilul mic și de 100 γ /kg la prematur. La copilul

născut la termen rezervele hepatice de cupru reușesc să asigure necesarul pînă la vîrsta de 6 luni, după care diversificarea corectă a alimentației aduce un aport suficient de cupru.

În etiologia acestei anemii se descriu :

— scăderea aportului de cupru sub 50 γ /kg/zi, situație ușor de realizat la prematurul mic, ale cărui rezerve hepatice de cupru sînt reduse, în condițiile în care acesta este supus unui regim exclusiv lactat (atît laptele de vacă cît și preparatele industriale de lapte au un conținut sărac în cupru și anume 0,1—0,15 mg‰);

— sindroamele de malabsorbție în care se produce o eliminare intestinală crescută de cupru;

— malnutrițiile severe instalate după diareei cronice, în care se realizează pierderi intestinale de cupru. Apariția anemiei cu hipocupremie este favorizată în această situație de realimentarea exclusiv lactată, fără aport suplimentar de cupru. Acestui deficit de cupru i se asociază și deficitul de fier se conferă caracter hipocrom anemiei;

— alimentația parenterală exclusivă prelungită poate antrena și ea apariția unei anemii hipocrome cu hipocupremie atunci cînd nu se adaugă și cupru. Carența de cupru este mai accentuată în condițiile în care alimentația parenterală a fost instituită din perioada neonatală (mai ales atunci cînd este vorba de prematuri), atunci cînd se asociază o diaree recidivantă antrenînd pierderi intestinale de lichide și în condițiile în care există fistule digestive ce se însoțesc și ele de pierderi de lichide;

— deficitul de sinteză al ceruloplasminei (sindromul Menkes).

• **Clinic :** debutul anemiei hipocrome cu hipocupremie se face după vîrsta de 6—7 luni, o dată cu epuizarea rezervelor hepatice de cupru. La prematuri, la care rezervele hepatice sînt mai mici, debutul este mai precoce după vîrsta de 3 luni. Manifestările clinice, similare cu cele din anemia hipocromă hiposideremică au intensitate variabilă. Anemia poate fi moderată sau severă, apare tardiv și poate lipsi uneori (în acest caz nu există decît manifestări extrahematologice).

În cadrul manifestărilor extrahematologice sînt prezente :

— manifestări osoase ce apar tardiv și sînt similare cu cele din rahitism sau din scorbut, constînd în osteoporoză și anomalii metafizare. La început manifestările osoase sînt nespecifice, constînd în osteoporoză, vîrstă osoasă întîrziată, subțierea corticalei. Pe măsura accentuării hipocupremiei leziunile osoase sînt mai intense și se constată lărgirea extremității anterioare a coastelor cu îngroșare subperiostală, prezența uneori a unor hematoame subperiostale calcificate, fracturi costale sau ale oaselor lungi. Metafizele iau aspect de cupă, cu margini neregulate și uneori se formează „ciocuri“ metafizare. Apariția leziunilor osoase menționate pare a fi condiționată de existența unui collagen anormal ce determină scăderea legăturilor transversale ale grupelor aldehidice ale lanțului peptidic, grupe ce se formează prin dezaminare oxidativă a radicalilor lysyl în prezența cuprului;

— manifestări neurologice constînd în hipotonie, apatie, dificultate vizuală în urmărirea obiectelor, retard psihomotor;

— tulburări trofice ale fanerelor, traduse prin depigmentarea părului și a tegumentelor. Deseori se asociază eczema feței cu distenia vaselor superficiale. Apariția acestor leziuni este consecința diminuării

activității unor enzime cuprodependente și anume tirozinaza necesară sintezei melaninei și lysyloxidaza ce intervine în sinteza elastinei pereților vasculari.

• **Tabloul hematologic** este acela al unei anemii hipocrome hiposideremice, moderată sau severă, cu reticulocitopenie. Cel mai precoce și cel mai constant semn este reprezentat însă de leucopenie cu neutropenie (mai puțin de 500 polimorfonucleare neutrofile/mm³, ceea ce reprezintă 5—10% din totalul leucocitelor). Numărul de trombocite este normal.

Mielograma evidențiază prezența de sideroblaști „în inel”, cu vacuole intracitoplasmice ce conțin fier în celulele tinere ale seriilor eritroblastice și mieloide cu diminuarea acestor serii și oprirea maturăției seriei mieloide la stadiul de mielocit.

• **Tabloul biochimic** se caracterizează prin valori normale ale sideremiei, iar capacitatea totală de fixare a fierului este normală, cu excepția situațiilor în care se asociază și o carență de fier.

Clearance-ul plasmatic al fierului și incorporarea intereritrocitară a ⁵⁹Fe sînt diminuate.

Se mai constată diminuarea cupremiei sub valorile normale de 100 γ% și scăderea concentrației ceruloplasminei serice sub 20—40 mg%. Aceste modificări nu evocă un deficit de cupru la originea unei anemii, la sugarul mai mic de 3 luni la care, în mod normal, cupremia este diminuată. Cupremia atinge valorile normale la 1 lună pentru sugarul născut la termen și la 3—5 luni peste prematur (probabil prin întîrzierea maturăției hepatice a sintezei ceruloplasminei și nu prin tulburarea absorbției intestinale a cuprului).

• **Fiziopatologia anemiei cu hipocupremie** nu este încă precizată. Cuprul intervine în apariția anemiei prin intermediul enzimelor cuprodependente: ceruloplasmina, peroxidaza. Aceste enzime catalizează reacțiile de oxidare ale fierului feros în fier feric, formă sub care acesta se eliberează din depozite (ficat, sistemul reticuloendotelial, mucoasa intestinală). Această etapă este indispensabilă pentru a permite legarea fierului de transferină, asigurîndu-se astfel transportul și transferul său la nivelul măduvei hematopoietice. Se pare, de asemenea, că ionul de cupru intervine în transportul intracitoplasmatic al fierului, la nivelul eritroblaștilor, mobilizînd fierul din stocurile de feritină intracitoplasmică către mitocondrii, unde are loc sinteza hemului. Pentru a se produce sinteza hemului fierul feric este redus în fier feros sub acțiunea citocromoxidazei.

Anemia hipocromă cu hipocupremie este rezistentă la tratamentul marțial, răspunsul fiind însă spectacular la administrarea de cupru. Indicatorul cel mai sensibil al eficacității tratamentului îl constituie creșterea neutrofilelor și a reticulocitelor. Anemia se corectează în 2—8 săptămîni de la începerea tratamentului asociat (fier și cupru.) În perioada de vindecare a anemiei poate fi evidențiată alături de carența de fier și o carență de acid folic.

• **Diagnosticul** se bazează pe evidențierea următoarelor elemente:

- hipocupremie;
- semne extrahematologice de carență de cupru (semne osoase, manifestări neurologice, manifestări cutanate);
- vindecarea anemiei prin tratament cu cupru.

• **Tratamentul** constă în administrarea de cupru sub formă de soluție de sulfat de cupru 1%, administrată *per os* în doză de 0,2 mg/kg/zi de cupru elemental (aproximativ 4 mg cupru pentru 1 mililitru soluție), câteva săptămâni sau luni. Această doză este de 2—3 ori mai mare decât nevoile obișnuite.

În scop profilactic, în cursul alimentației parenterale prelungite la nou-născut și sugarul mic, se recomandă administrarea de 20-30 γ kg/zi de cupru intravenos dacă sugarul este născut la termen și 30-50 γ /kg/zi i.v. la prematuri și în caz de pierderi de lichide intestinale. Doza de cupru ce se administrează pe cale parenterală este de trei ori mai mică decât nevoile de cupru *per os* deoarece coeficientul de absorbție al cuprului este de 30%.

Unii autori (Askhenazi) recomandă suplimentarea sistematică de cupru la prematurii cu greutate mică atunci când alimentația este exclusiv lactată. În această situație se recomandă 100—550 γ /zi.

Tratamentul cu cupru are efect spectacular și rapid pe semnele hematologice și comportamentul sugarului și mai lent pe semnele osoase.

În maladia Menkes fiind vorba de tulburarea procesului de absorbție a cuprului semnele clinice de anemie (de obicei feriprivă) regresează o dată cu începerea tratamentului, pentru a recidiva la oprirea acestuia.

3.1.5.4. Anemia cu mielemie a sugarului rahitic (sindromul von Jaksch-Hayem-Luzet)

Este o formă secundară de anemie leuco-eritroblastică aparind la copii pluricarențați, cel mai adesea sugari provenind din medii socio-economice sărace și avind semne de rahitism evolutiv și de malnutriție protein-calorică severă.

• Tabloul clinic se caracterizează prin :

- paloarea tegumentelor și mucoaselor ;
- semne de malnutriție severă asociate cu semne de rahitism evolutiv (întârziere în dezvoltarea staturoponderală cu precădere în dezvoltarea staturală, craniotabes, mătânii condrocostale palpabile, deformări ale metafizelor sub formă de brățări, transpirație abundentă, în special la nivelul extremității cefalice, hipotonie musculară) ;
- semne clinice de carență marțială ;
- hepatosplenomegalie importantă ;
- hipotrofie staturală.

• Hematologic anemia este de tip hipocrom hiposideremic, însoțindu-se de leucocitoză cu limfocitoză și de prezența în periferie a unui număr mare de mielocite. Se mai evidențiază prezența în sângele periferic a unui număr mare de eritroblaști ca și scăderea numărului de trombocite.

La nivelul măduvei osoase se descrie un aspect desertic, cu insule de scleroză.

Există, de asemenea, o intensă hematopoieză extramedulară la nivelul ficatului și splinei, care își reiau activitatea din viața intrauterină.

• Explorarea radioizotopică cu ^{59}Fe și ^{51}Cr evidențiază principalele mecanisme patogenice ale bolii : insuficiență medulară, hiperhemoliză corpusculară prin scăderea duratei de viață a hematiilor și eritro-

poieză compensatorie extramedulară (care nu există în rahitismul comun).

- Diagnosticul diferențial al anemiei cu mielemie se face în primul rând cu anemiile hemolitice congenitale, cu leucemia mieloidă cronică (prin prezența formelor tinere celulare în sângele circulant), cu eritroleucemia (prin numărul mare de eritroblaști prezenți în periferie), cu metaplazia mieloidă cu mieloscleroză (extrem de rară la sugar).

- Tratamentul va avea, în primul rând, în vedere corectarea tulburărilor nutriționale severe și în al doilea rând tratamentul anemiei și rahitismului (asociindu-se la terapia marțială calciu și vitamina D). În general vindecarea poate fi obținută dar necesită tratament îndelungat și este lentă.

3.1.5.5. Anemia hipocromă prin carență marțială de aport a copilului mare

Este o entitate foarte rară, putând fi realizată numai de regimuri alimentare foarte carentate sau de tulburări grave ale absorbției intestinale. La această vîrstă (9—17 ani) anemia hipocromă carențială mai poate fi legată și de creșterea nevoilor de fier impuse de procesul de creștere precum și de deperdiția de fier prin meno-metroragii la fete.

Ca entități se descriu :

- **Cloroza tinerelor fete** este o afecțiune extrem de rară în prezent, realizînd o anemie hipocromă hiposideremică severă. Cauzele și mecanismele patogenice ale bolii sînt complexe :

- carență de fier latentă, secundară unei alimentații dezechilibrate;
- nevoi crescute de fier în perioada de creștere ;
- meno-metroragii repetate.

Clinic boala se caracterizează prin prezența tabloului clinic și hematologic al anemiei hipochrome hiposideremice, însoțit de întîrziere în dezvoltarea staturoponderală și pubertate întîrziată.

- **Pica** constituie o formă particulară de anemie hipocromă carențială la copiii ce prezintă o perversiune a gustului. Acești copii manifestă preferință pentru ingestia de pămînt (geofagie), gheață (pagofagie), pietre (litofagie), amidon (amilofagie) etc. Cel mai frecvent anemia se întîlnește la copiii cu geofagie. Afecțiunea este frecventă în Africa, America latină, Turcia, Iran.

Clinic, boala se caracterizează prin prezența semnelor de anemie hipocromă hiposideremică (clinic și hematologic) la care se asociază, în stadiile avansate ale bolii, prezența de hepatomegalie, nanism și întîrzierea pubertății.

În explicarea patogeniei bolii există două ipoteze :

- perturbarea primară a obiceiurilor alimentare ce poate apărea în denutriții severe la grupurile socioeconomice sărace, sau geofagia de „obișnuință“, transmisă din generație în generație (în Turcia, Sudan, Volta Superioară, Senegal) sau geofagia însoțind tulburări psihice în condițiile în care există o tulburare a relației mamă-copil ;

- existența primară a unei carențe marțiale care duce la instalarea perversiunii alimentare prin perturbarea gustului. Se pare că este vorba în acest caz de apariția unei disfuncții a neurotransmițătorilor ce intervin în reglarea comportamentului alimentar, determinată de carența de fier.

gesten

Inceperea terapiei marțiale are ca efect dispariția perversiunii apetitului.

3.1.6. Diagnostic pozitiv și diferențial

3.1.6.1. Criterii de diagnostic pozitiv

Criteriile de diagnostic pozitiv ale anemiei hipocrome hiposideremice (tabelul 22) sînt următoarele :

Tabelul 22

Criterii de diagnostic pozitiv în anemia hipocromă hiposideremică prin carență de aport marțial la copil (modificat după Ph. Lankowsky, 1980, 29)

CRITERII „MAXIMALE”

Obligatorii

- a) Hipocromia și microcitoza eritrocitelor pe frotiul de sînge periferic
- b) $EM < 70 \mu m^3$, $HEM < 27 \text{ pg}$, $CHEM < 30\%$
- c) Depozite de fier medulare (reticulare și eritroblastice) mult scăzute sau absente
- d) Examine biochimice atestînd metabolismul sideropenic: Fe seric ↓, $CTLFe > 450 \mu g/dl$, procentaj de saturație a transferinei $\leq 16\%$
- e) Scăderea feritinei plasmatică
- f) Creșterea protoporfirinei eritrocitare libere ($PEL > 160 \mu g/dl$ eritrocite sau raport $PEL/Hb > 5,5 \mu g/g Hb$)
- g) Studii radioizotopice de ferocinetică demonstrînd absorbția intestinală rapidă
- h) Cauză demonstrabilă de deficit de fier (carență de aport nutrițional, hemoragii mici și repetate etc.)
- i) Răspuns terapeutic favorabil la terapia marțială

Facultative

- j) Testul cu desferioxamină (reinduce-re a excreției urinare de Fe)
- k) Testul de excreție urinară a ^{57}Co după administrare per os: excreție urinară crescută ($> 15\%$).

CRITERII „MINIMALE”

Obligatorii *

- a) Hipocromia și microcitoza eritrocitelor pe frotiul de sînge periferic
- b) Hiposideremia
- c) Depozite de fier medulare (reticulare și eritroblastice) mult scăzute sau absente
- d) Cauză demonstrabilă de deficit de fier (carență de aport nutrițional, tulburări digestive cronice etc.)
- e) Răspuns favorabil la terapia marțială:
 - reticulocitoză cu vîrf la 5—10 zile de la debutul terapiei;
 - reapariția eritrocitelor normocrome (populație dimorfă de eritrocite pe frotiu);
 - corecția anemiei în interval de 4 săptămîni.

Facultative

- f) Procentaj de saturare a transferinei cu Fe $\leq 16\%$.
- g) Scăderea feritinei plasmatică.

* Posibil a fi utilizat într-un spital de pediatrie cu dotare minimală de laborator clinic I

a) Prezența eritrocitelor hipocrome și microcitare pe frotiul de sînge periferic (vezi și fig. 24).

b) Prezența indicilor eritrocitari care confirmă hipocromia și microcitoza: $VEM < 70 \mu m^3$, $HEM < 27 \text{ pg}$, $CHEM < 30\%$ ($30 \text{ g Hb/dl eritrocite}$).

c) Examen morfologic al măduvei osoase demonstrând eritropoieza ferodeficientă (vezi și fig. 27) :

- hiperplazie eritroblastică ușoară — moderată ;
- maturatie citoplasmatică întârziată a eritroblaștilor (predominanța eritroblaștilor bazofili, cu citoplasmă puțină, de culoare albastră-cenușie „murdară“, cu limitele citoplasmatică „zdrențuite“);
- depozite de fier medulare (reticulare și eritroblastice) mult scăzute sau absente (colorația Perls, vezi și fig. 30).

d) Examen biochimice atestând metabolismul sideropenic :

- Fe seric scăzut (tabelul 23) ;

Tabelul 23

Valorile normale ale sideremiei
(după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Vîrsta	Fe seric, $\mu\text{g/dl}$	
	Valoare medie	Limite extreme de variație (5%-95%)
6 luni — 2 ani	$68 \pm 3,6$	(16 — 120)
2 — 6 ani	$72 \pm 3,4$	(20 — 124)
6 — 12 ani	$73 \pm 3,4$	(23 — 123)
18 ani și peste	$92 \pm 3,8$	(48 — 136)

• capacitate totală de legare a fierului (CTLFe) crescută ($> 450 \mu\text{g/dl}$) ;

• scăderea procentajului de saturație a transferinei ($\leq 16\%$, tabelul 24).

Tabelul 24

Valorile normale ale coeficientului de saturație al transferinei (după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Vîrsta	Coeficientul de saturație a transferinei, %	
	Valoare medie	Limite extreme de variație (5%-95%)
6 luni — 2 ani	$22 \pm 1,1$	(6 — 38)
2 — 6 ani	$25 \pm 1,2$	(7 — 43)
6 — 12 ani	$25 \pm 1,2$	(7 — 43)
18 ani și peste	$30 \pm 1,1$	(18 — 46)

e) Scăderea feritinei plasmatice (tabelul 25).

f) Creșterea protoporfirinei eritrocitare libere, traducînd lipsa de paralelism între sinteza hemului, care este normală, și sinteza de hemoglobină, scăzută ca urmare a deficienței de fier ($\text{PEL} > 160 \mu\text{g/dl}$ eritrocite, sau un raport $\text{PEL/Hb} > 5,5 \mu\text{g/g Hb}$).

g) Studii de ferocinetică cu izotopi radioactivi (^{59}Fe), demonstrând absorbție crescută intestinală a Fe după administrarea pe cale orală, incorporare rapidă medulară cu dispariția izotopului din circulație și reaparitia sa sub formă de Fe hemoglobinic.

Tabelul 25

Valorile normale ale feritinei serice, valorile în anemia hipocromă hiposideremică și în anemiile hipersideremice la copil (6 luni — 15 ani) (după Ph. Lanzkowsky, 1984, 29)

Anomalia hematologică	Feritina serică, ng/ml	
	Valoarea medie	Limite extreme de variație (50%—95%)
Normal	30	7— 142
Anemie hipocromă hiposideremică	3,4	1,5— 9
Deficiență latentă de Fe*	10,6	4,5— 41
Beta-talasemie, forma majoră	850	590—1 830
Sicklemia	163	49— 180
Anemii hemolitice cronice**	242	96— 920

* Absența anemiei, coeficient de saturare a transferinei <16%.

** Hemoglobinoze (S, C, H), deficit de G-6-PD, anemii hemolitice autoimune Coombs pozitive.

h) Cauză demonstrabilă de deficit de fier (carență de aport nutrițional, hemoragii mici și repetate etc.).

i) Răspuns terapeutic favorabil la terapia marțială :

- reticulocitoză, cu vîrf la 5—10 zile după instituirea feroterapiei ;
- reaparitia eritrocitelor normocrome (evidențierea unui dimorfism al populației eritrocitare pe frotiul de sînge periferic) ;
- corecția anemiei (Hb, Ht, VEM, HEM, CHEM) după aproximativ 4 săptămîni de tratament.

Criterii facultative pot fi considerate următoarele :

j) Testul cu desferioxamină, care evidențiază o reducere a excreției urinare de fier, corelată cu reducerea depozitelor de fier ale organismului.

k) Testul de excreție urinară a ^{57}Co , care arată în cazul anemiei hipocrome hiposideremice, o excreție crescută după administrarea orală a 20 μmol ^{57}Co , 0,5 μCi în 100 ml HCl 0,01 N (excreția normală < 15%, în caz de anemie hipocromă hiposideremică > 15%).

3.1.6.2. Etapele diagnosticului în cazul unei anemii hipocrome

Evidențierea unei anemii hipocrome pe frotiul de sînge periferic

(confirmată prin $\text{CHEM} < 30\%$ și $\text{HEM} < 27 \text{ pg}$) impune parcurgerea următoarelor etape de diagnostic :

a) studiul sideremiei, care clasifică aceste anemii în hiposideremice și normo- sau hipersideremice ;

b) studiul feritinei plasmatice și a depozitelor medulare de fier, care evidențiază situația depozitelor de fier (respectiv carența sau supraîncărcarea cu Fe a organismului) ;

c) electroforeza Hb, care diagnostichează cele mai frecvente cauze de anemii hipocrome hipersideremice : sindroamele talasemice.

Etapele diagnosticului în cazul unei anemii hipocrome este înfățișat în figura 33.

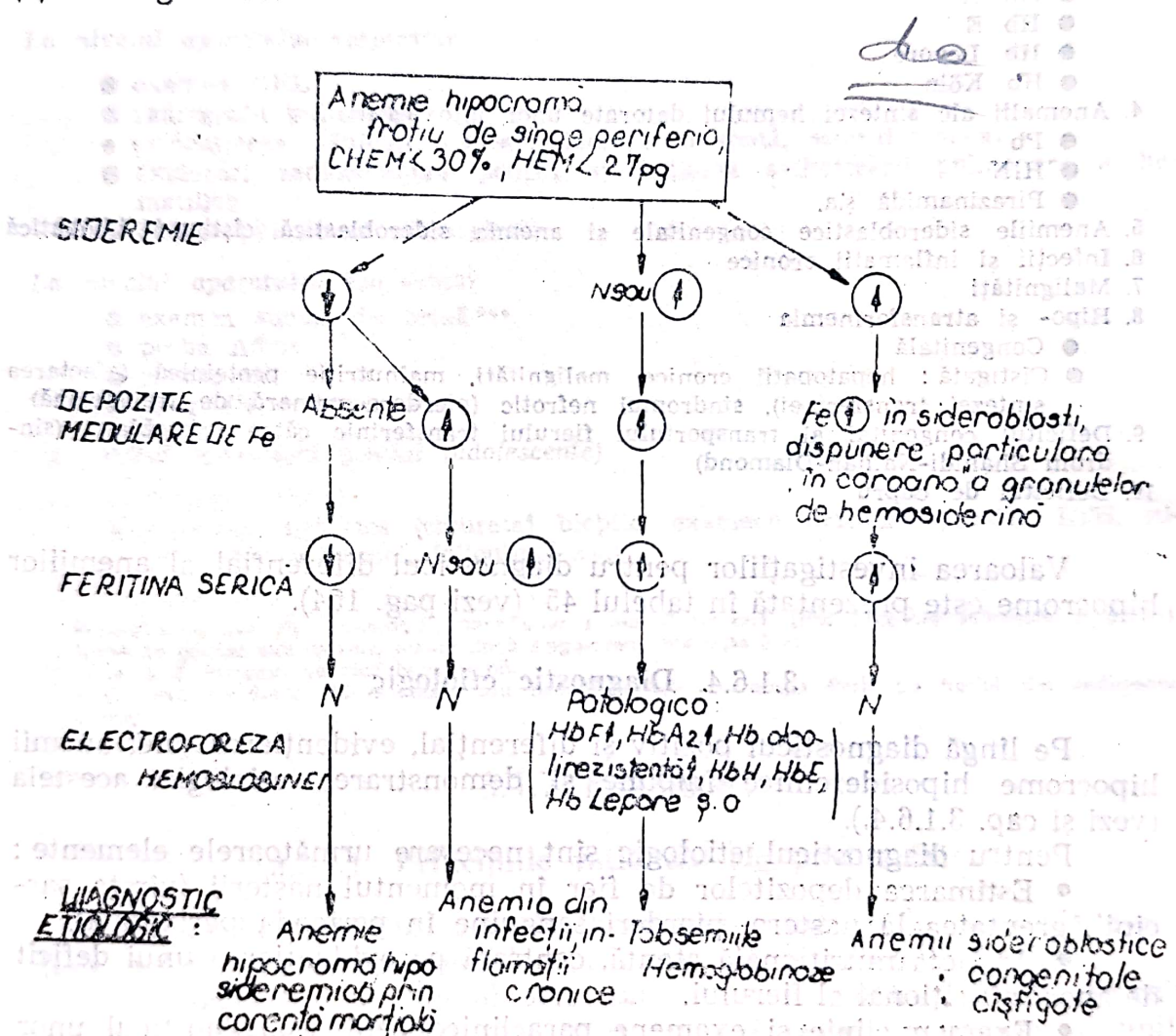


Fig. 33. — Etapele diagnosticului în cazul anemiei hipocrome (modificat după Ph. Lankowsky, 1980).

3.1.6.3. Diagnostic diferențial

Evidențierea unei anemii hipocrome pune în discuție numeroase posibilități etiologice, legate de deficitul de sinteză al hemoglobinei (tabelul 26).

Diagnosticul diferențial impune efectuarea unor investigații specifice : sideremia, CTLFe, feritina serică, studiul depozitelor de fier

medulare (reticulare și eritroblastice), căutarea altor date clinice sugestive pentru afecțiunile cauzale, unele examene cu valoare etiologică: electroforeza hemoglobinei, cupremia ș.a.

Tabelul 26

Afecțiuni asociate cu hipocromie eritocitară (modificat după Ph. Lanzkowsky, 29)

1. Carență marțială
2. Sindroamele talasemice
3. Hemoglobinoze
 - Hb H
 - Hb E
 - Hb Lepore
 - Hb Köln
4. Anomalii ale sintezei hemului datorate unor intoxicații
 - Pb
 - HIN
 - Pirazinamidă ș.a.
5. Anemiile sideroblastice congenitale și anemia sideroblastică cîștigată idiopatică
6. Infecții și inflamații cronice
7. Malignități
8. Hipo- și atranferinemia
 - Congenitală
 - Cîștigată: hepatopatii cronice, malignități, malnutriție proteinică (afectarea sintezei transferinei), sindromul nefrotic (pierdere urinară de transferină)
9. Deficitul congenital al transportului fierului transferinic către eritroblaști (sindrom Shahidi-Nathan-Diamond)
10. Deficitul de cupru

Valoarea investigațiilor pentru diagnosticul diferențial al anemiilor hipocrome este prezentată în tabelul 45 (vezi pag. 154).

3.1.6.4. Diagnostic etiologic

Pe lângă diagnosticul pozitiv și diferențial, evidențierea unei anemii hipocrome hiposideremice impune și demonstrarea etiologiei acesteia (vezi și cap. 3.1.6.4.).

Pentru diagnosticul etiologic sînt necesare următoarele elemente:

- Estimarea depozitelor de fier în momentul nașterii (vîrsta sarcinii, greutatea la naștere, pierderi sanguine în perioada perinatală).
- Ancheta nutrițională atentă, centrată pe evidențierea unui deficit de aport nutrițional al fierului.
- Examen clinic și examene paraclinice pentru diagnosticul unor carențe nutriționale (malnutriție proteinică, malnutriție protein-energetică, rahitism), asociate deseori carenței de aport nutrițional de fier).
- Examen paraclinice pentru evidențierea unor hemoragii sau altor posibilități de pierdere (digestivă sau extradigestivă) a Fe (tabelul 27).

Tabelul 27

Examen paraclinice utile pentru evidențierea unor hemoragii sau altor posibilități de pierdere (digestivă sau extradigestivă) a fierului (modificat după Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

La nivelul tractului gastrointestinal

- testul pentru hemoragii oculte

- examene coproparazitologice
- tușeu rectal
- rectosigmoidoscopie
- irigografie
- tranzit gastrointestinal
- scintigrafie cu Tc^{99m} pentru evidențierea diverticulului Meckel**
- examene fibroscopice: gastroscopie, colonoscopie
- evidențierea exsudației intestinale, testul cu RISA, proteinemie, electroforeza proteinelor serice, imunogramă
- biopsie intestinală
- examene pentru evidențierea intoleranței la proteinele laptelui de vacă: demonstrarea anticorpilor serici, precipitanți față de β -lactoglobulină, testul de transformare blastică în prezența β -lactoglobulinei

La nivelul aparatului respirator

- examen ORL
- radiografii pulmonare
- evidențierea celulelor hemosiderinofage în spută, aspirat traheal
- explorări radioizotopice pentru evidențierea sechestrării pulmonare a hematiilor
- biopsie pulmonară chirurgicală

La nivelul aparatului renourinar

- examen sumar de urină***
- proba Addis
- cistoscopie
- urografie endovenoasă

La nivelul aparatului genital (adolescente)

- examen genital
- explorări specifice (chiureta) biptic, examene hormonale, FSH, LTH, nivelele progesteronei, foliculinei ș.a.)

* Repetat! În caz de hemoragii intermitente poate fi negativ (sînt necesare minimum 5 probe).
Testul cu guaiac este pozitiv, numai dacă sîngerarea depășește 5 ml.

** Evidențiază mucoasa gastrică heterotropă.

*** Evidențiază pierderea de eritrocite sau hemosiderinuria (colorație Perl's pe frotiul din sedimentul urinar).

3.1.7. Profilaxie

3.1.7.1. Principiile raționale ale profilaxiei

Datele hematologice actuale furnizează următoarele elemente esențiale pentru profilaxia anemiilor prin carență nutrițională de fier:

1. Conținutul de fier al organismului — și, corelat, Fe de depozit — la naștere este în cea mai mare măsură legat de durata sarcinii. Fiecare kilogram de greutate corporală cîștigat în perioada intrauterină încorporează cca 75 mg de fier. Din cantitatea totală de fier, 75% constituie fierul eritrocitar și numai aproximativ 25% fierul din depozite.

Un nou-născut la termen, cu o greutate „standard” de 3 000 g, va avea deci un capital total de fier de 225 mg, din care cca 170 mg fier eritrocitar și 55 mg fier tisular și de depozit.

Un nou-născut prematur, cu o greutate de 2 000 g, va avea la naștere un capital total de fier doar de 150 mg din care cca 130 mg fier eritrocitar și doar 20 mg fier tisular și de depozit!

Conform datelor actuale (Lanzkowsky și colab.), capitalul de fier prezent la naștere, ca și fierul de depozit, nu sînt dependente de situația

depozitelor de fier matern, transferul transplacentar al fierului efectuându-se prioritar, chiar la valori foarte reduse ale sideremiei materne (a se vedea și nota de subsol de la pag. 36).

2. Ligatura tardivă a cordonului ombilical (după aproximativ 3 minute de la momentul expulziei, în momentul când pulsația vaselor cordonale a încetat) și plasarea nou-născutului la un nivel cu cca 30—40 cm inferior celui al placentei, pentru a favoriza transferul de sânge placentă — nou-născut, în condițiile impuse de presiunea hidrostatică, poate contribui la completarea depozitelor de fier ale nou-născutului cu o cantitate de fier de pînă la 40 mg.

3. Fiecare kg de greutate corporală cîștigat de sugar, necesită 35—45 mg Fe. Necesarul de fier în primul an de vîrstă (în perioada 4 luni — 1 an) este de cca 200 mg pentru un nou-născut cu greutate normală (sau de aproximativ 1 mg/kg/zi după recomandările Comitetului de nutriție al Academiei Americane de Pediatrie). Nou-născuții cu greutate mică (prematurii, „small for date”) care au un ritm de creștere mai rapid și o cantitate mai mică de fier în depozite în momentul nașterii, necesită în primul an de viață cca 300 mg Fe, repartizate pe perioada 3—12 luni (sau 2 mg/kg/zi în aceeași perioadă conform recomandărilor Comitetului de nutriție al Academiei Americane de Pediatrie).

4. Aportul nutrițional de fier în perioada postnatală este necesar cu începere după 4 luni la sugarul cu greutate normală la naștere. Depozitele de fier prezente în momentul nașterii la nou-născut eufonderal, la care se adaugă Fe reutilizabil, eliberat ca urmare a distrugerii normale a eritrocitelor în perioada de „anemie fiziologică” a sugarului* sînt suficiente pentru a asigura necesarul de fier pînă la 4—5 luni de viață (nivelele feritinei sînt foarte reduse la această vîrstă și practic absente la 6 luni, traducînd epuizarea depozitelor). Aportul nutrițional de fier este necesar după vîrsta de 4—5 luni pentru a împiedica dezvoltarea anemiei feriprive la sugarul cu greutate normală la naștere.

La sugarii cu greutate scăzută la naștere cantitățile de fier prezente în depozite în momentul nașterii sînt suficiente pentru a satisface necesarul de fier doar pînă la aproximativ 3 luni de viață. În cazul că aceștia nu primesc un aport nutrițional de fier satisfăcător, dezvoltă o anemie feriprivă mai severă și mai precoce decît sugarii cu greutate normală la naștere (la aproximativ 4—5 luni de viață). Aportul nutrițional de fier este cu deosebire important la prematur, care are depozite de fier la naștere mai reduse și un ritm de creștere postnatală crescut.

5. Conținutul în fier al principalelor alimente utilizate în dieta sugarului și copilului mic este înfățișată în tabelul 29, pag. 106. Eficiența medie a absorbției fierului din dieta sugarului și copilului mic este de aproximativ 10% și aceasta este luată în considerare în calculele pentru stabilirea rației dietetice recomandate (R.D.R.). Trebuie să subliniem biodisponibilitatea superioară a fierului din unele alimente (în special carnea, mai puțin vegetalele și oul, în care fierul este

* În perioada de „anemie fiziologică” a sugarului, ca urmare a eliberării din hematii distruse postnatal a fierului reutilizabil pentru hematopoieză, depozitele hepatice de Fe, cu o valoare medie de 30 mg la naștere, ajung la vîrsta de 3 luni la cca 100 mg, după care scad rapid, pînă la epuizare la vîrsta de 5—6 luni, la sugarul cu greutate normală la naștere.

complexat cu oxalați, fosfați sau fosfoproteine) și biodisponibilitatea sa redusă în cereale. Utilizarea în dietă a proteinelor animale cu valoare biologică înaltă crește biodisponibilitatea fierului din vegetale și cereale.

În practica pediatrică, anemia hipocromă hiposideremică prin carență de fier este observată mai ales la sugarii cu ritm de creștere rapid și care sînt alimentați exclusiv cu lapte de vacă sau diversificați cu cantități excesive de făinoase din cereale, cu conținut scăzut de fier.

6. Un al 2-lea moment important pentru apariția anemiei hipocrome hiposideremice în practica pediatrică îl constituie perioada pubertară. Greutatea corporală se dublează într-un interval de 7 ani; creșterea corporală de aproximativ 30 kg pentru sexul masculin necesită cca 1 200 mg de fier sau aproximativ 170 mg/an, ceea ce corespunde la un necesar zilnic de fier de 0,5—1 mg/zi. Pierderile crescute de fier datorate instalării menstruației adaugă la fetele preadolescente la necesarul anterior menționat o valoare medie de 0,6 mg Fe pe zi.

7. Cu excepția perioadelor de risc maximum — perioada de sugar și, îndeosebi la fete, perioada pubertară — diagnosticarea unei anemii hipocrome hiposideremice ridică clinicianului mai puțin problema unei carențe nutriționale, cît mai ales a unor pierderi crescute de fier sau a sechestrării crescute a acestuia — în sistemul reticuloendotelial, legat de infecții, inflamații cronice sau tumori, sau tisular, extravascular (de exemplu în hemosiderozele pulmonare, vezi cap. 3.3.3.1.).

8. Apariția anemiei hipocrome hiposideremice este rezultatul final al perturbării aportului nutrițional de fier; valoarea medie a frecvenței de 30% pentru anemia hipocromă hiposideremică la sugar în țările dezvoltate poate fi socotită doar vârful *icebergului* carenței marțiale larg răspîndite, prevalența carenței de fier ajungînd la cca 100% (după criterii biochimice!) în zonele urbane și medii socioeconomice defavorizate în aceste țări (Lanzkowsky, 29).

3.1.7.2. Principiile practice ale profilaxiei anemiei hipocrome hiposideremice prin carență marțială

I. În perioada prenatală

1. Deși importanța depozitelor materne de fier în ceea ce privește constituirea depozitelor de fier ale nou-născutului este controversată, rămîne ca un principiu asigurarea unei diete echilibrate a mamei în cursul sarcinii, favorizînd utilizarea alimentelor bogate în proteine de origine animală, dată fiind biodisponibilitatea superioară a fierului heminic. Cît privește administrarea de preparate de fier gravidei, în ultimul trimestru de sarcină, aceasta pare legată îndeosebi de existența la mamă a semnelor de anemie hipocromă hiposideremică în perioada gravidității.

2. Profilaxia nașterilor premature, legată de un complex de măsuri medico-sanitare care depășesc obiectivele lucrării noastre — constituie elementul esențial de profilaxie prenatală a anemiei hipocrome hiposideremice la sugar.

II. În perioada perinatală

1. Ligatura mai tardivă (după 3—4 minute de la expulzie, în momentul încetării pulsațiilor vaselor cordonului) și plasarea nou-născu-



tului sub planul placentei (la oca 40 cm sub inserția placentei) constituie singurele măsuri raționale de profilaxie a anemiei hipochrome hiposideremice.

III. În perioada postnatală, la sugar și copilul mic

1. Conform calculului privind necesarul mediu de fier în primul an de viață și rata medie a absorbției fierului la această vîrstă, R.D.R. la sugarul cu greutate normală la naștere este de 1 mg/kg/zi, pînă la maximum 15 mg Fe elemental pe zi. Aportul nutrițional de fier este necesar după epuizarea depozitelor prezente la naștere, aproximativ în jurul vîrstei de 4—5 luni.

2. Dată fiind biodisponibilitatea superioară a fierului din laptele matern, alimentația naturală trebuie încurajată în primul trimestru de viață.

3. Este subliniată necesitatea utilizării de preferință în alimentația artificială a sugarului a preparatelor de lapte praf fabricate prin evaporare la cald, față de laptele de vacă integral — administrat ca atare sau pasteurizat.

Înfățișăm în tabelul 28 situațiile în care administrarea laptelui de vacă integral trebuie considerată cauză a anemiei feriprive.

Tabelul 28

Situațiile în care administrarea laptelui de vacă integral (ca atare sau pasteurizat) poate fi considerată cauza anemiei hipochrome hiposideremice la sugar și copilul mic (după Lanzkowsky, 1980, 29)

- Administrarea zilnică de cantități mai mari de 1 litru lapte de vacă integral
- Deficit de fier asociat cu hipoproteinemie ($\pm$ edeme) și hipocupremie
- Anemie feriprivă neexplicată prin depozite reduse la naștere (greutate scăzută la naștere, prematuritate, gemelăritate), prin aportul nutrițional de fier postnatal necorespunzător sau prin necesarul crescut (creștere rapidă în greutate)
- Anemie feriprivă recurentă după un tratament cu răspuns hematologic inițial satisfăcător
- Anemie feriprivă rapid instalată sau severă
- Răspuns suboptimal la administrarea per os de fier în scop profilactic sau medicamentos
- Testul pentru hemoragii oculte în scaun pozitiv, în absența melenei și altor evidențe de leziune organică gastrointestinală la sugarul și copilul mic
- Restabilirea funcției gastrointestinale și corecția promptă a anemiei după încetarea alimentației cu lapte de vacă integral și înlocuirea cu un preparat de lapte adaptat (umanizat)

4. În alimentația artificială a sugarului, ideal este să dispunem de preparate de lapte îmbogățite în fier (cu un conținut de 10—15 mg Fe elemental/litru de formulă preparată, gen SIMILAC® - Iron added). Aceste preparate pot fi utilizate începînd de la 6—8 săptămîni de viață. Procentajul absorbției fierului din aceste formule este — în medie — cuprins între 3,4—5,4. Preparatele de lapte îmbogățite în fier pot fi utilizate în alimentație în cursul primului an de viață.

5. Diversificarea corectă trebuie să înceapă la vîrsta de 3—4 luni, cu preparate dietetice care să conțină Fe (carne, vegetale verzi, ou). Este de îndepărtat excesul de făinoase în diversificare. Practica utilizării făinoaselor cu adaos de fier este descurajatoare, biodisponibili-

tatea fierului din aceste preparate fiind destul de redusă.

6. Sugarii cu greutate scăzută la naștere, ca și aceia cu depozite de fier scăzute la naștere (prematurii, gemenii) necesită începerea mai devreme a profilaxiei cu fier (la aproximativ 2 luni de viață) și cu doze mai mari ($\sim 2 \text{ mg/kg/zi}$, până la un maximum de $15 \text{ mg Fe elemental/zi}$). Profilaxia în aceste categorii de sugari nu poate fi realizată exclusiv nutrițional, ci necesită administrarea de preparate medicamentoase de fier. Există unele experiențe în sensul că utilizarea preparatelor de lapte pentru sugari, îmbogățite în fier, ar putea rezolva și această problemă (32, 50). Durata profilaxiei cu fier la aceste categorii de sugari cu risc crescut, se întinde pe parcursul primului an de viață.

7. Preparatele de fier feros disponibile în mod curent — sulfatul feros, fumaratul feros (FERONAT[®] — Spofa) — au o toleranță și biodisponibilitate acceptabilă pentru profilaxia medicamentoasă.

8. Preparatele de lapte praf cu adaos de fier ar avea unele avantaje față de preparatele medicamentoase utilizate în scop profilactic, și anume: costul comparativ mai redus și pericolul mai mic în ceea ce privește posibilitatea supradozajului.

9. Un element esențial al profilaxiei anemiilor hipocrome hiposideremice prin carență nutrițională îl reprezintă urmărirea corectă (screening-ul hematologic, vezi și cap. 3.1.6.) a sugarilor predispuși la carența nutrițională de fier: sugarii cu greutate mică la naștere, prematurii, gemenii, cei cu tulburări digestive repetate sau trenante, sugarii cu MPC, cu infecții repetate, maladii congenitale de cord cianogene, stări febrile neexplicate ș.a.

10. Rezolvarea carenței de fier, ca problemă nutrițională de masă la sugar (și, deci, ca problemă de sănătate publică) pare să se poată realiza cu ajutorul preparatelor dietetice de lapte îmbogățite cu fier (similar cu rezolvarea problemei rahitismului carențial și a scorbutului la sugar în țările dezvoltate prin folosirea pe scară largă a produselor alimentare îmbogățite cu fier și vitamină C la sugar).

IV. La copilul mare

Un al 2-lea moment important de producere a anemiei hipocrome hiposideremice prin carență nutrițională la copil îl constituie perioada pubertară, îndeosebi la sexul feminin. Obiectivele profilaxiei sînt realizate la această vîrstă printr-o dietă echilibrată, utilizînd în special proteinele animale cu valoare biologică înaltă și vegetalele bogate în fier. R.D.R. este de $10\text{--}15 \text{ mg Fe/zi}$ pentru copilul între $2\text{--}7$ ani și de $15\text{--}20 \text{ mg Fe}$ (mai ridicată pentru sexul feminin) la copilul în perioada pubertară și la adolescență.

3.1.7.3. Argumente experimentale în sprijinul profilaxiei raționale cu fier la sugarul și copilul mic

Studiile recente confirmă constatările empirice care stau la baza profilaxiei raționale a anemiei hipocrome hiposideremice prin carență de aport.

A. O primă constatare o constituie faptul că alimentația artificială, bazată pe preparate „convenționale”, clasice, de lapte praf, nu previne dezvoltarea anemiei hiposideremice prin carență nutrițională de aport: după epuizarea depozitelor de fier (la finele fazei de „autarhie postnatală” a metabolismului fierului), deci după vârsta de 6 luni, la sugarul născut la termen, cu depozite normale de fier, se instalează anemia cu o frecvență maximă între 1 și 2 ani (studiile lui Weippl și Adler, Viena, 1975—1976, înglobând în lotul de studiu, 266 copii, fig. 34).

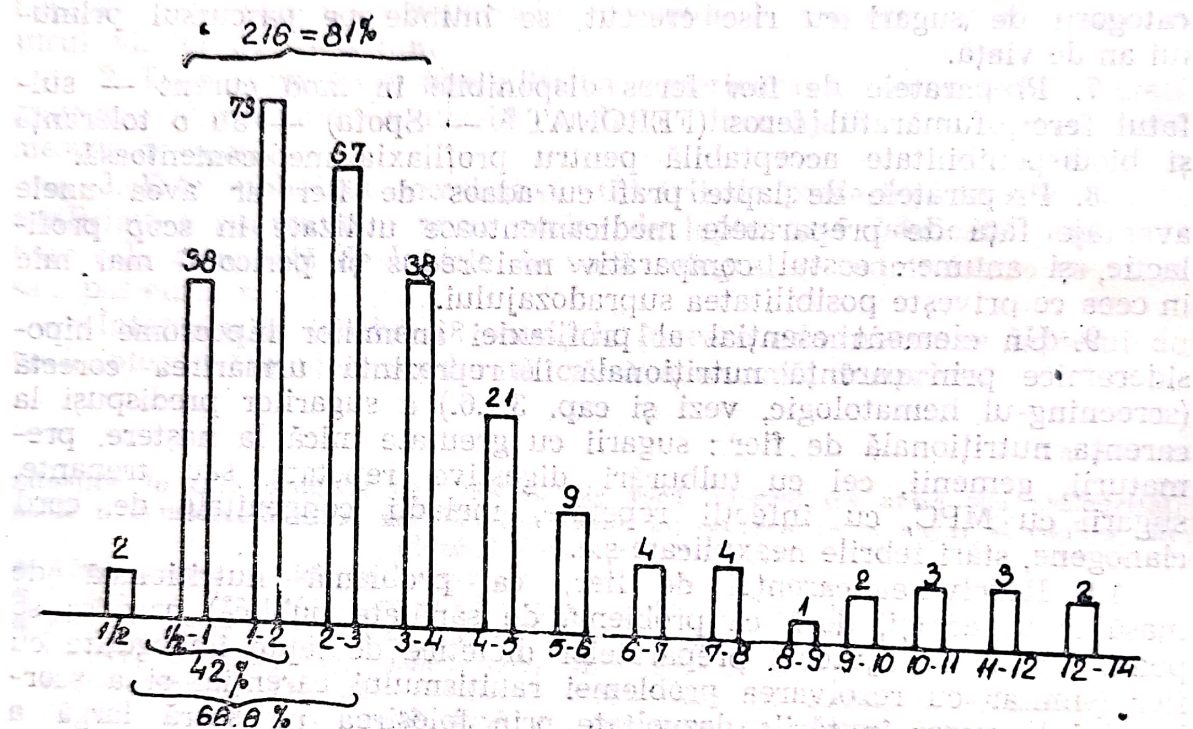


Fig. 34. — Distribuția statistică a anemiei prin carență marțială de aport pe un lot de 266 de copii având valori ale hemoglobinei sub 11 g/100 ml și saturarea transferrinei sub 16% (studiu efectuat de von Weippl și Adler).

Se observă că anemia prin carență de fier a fost prezentă într-un procentaj de:

- 14% la sugarii între 6 și 12 luni;
- 42% la copiii de la 6 la 24 luni;
- 66% la copiii în vîrstă de 6—36 luni;
- peste 80% în intervalul 6 luni — sfîrșitul celui de al 4-lea an de viață.

B. Studiile grupului de lucru O.M.S. din Finlanda (Saarinen și colab., 1978), ale căror concluzii sînt prezentate în fig. 35, subliniază următoarele aspecte esențiale ale profilaxiei:

- Alimentația naturală este superioară în ceea ce privește acoperirea necesarului nutrițional de fier, deși cantitatea de Fe este mică, atît în laptele de femeie cît și în laptele de vacă. Se evidențiază încă o dată biodisponibilitatea superioară a fierului în laptele uman. Datele recente ale unor cercetători ca Sîmes și Saarinen, Stolley și colab., efectuate cu ajutorul spectrofotometrului de absorbție atomică, au con-

firmat că laptele uman conține 60 $\mu\text{g Fe/dl}$ la începutul lactației, cantitate care ajunge la 30 $\mu\text{g Fe/dl}$ în a 5-a lună de alăptare. Studiile privind absorbția fierului ale aceluiași cercetători, evidențiază că absorbția fierului din laptele uman este de 70% la începutul lactației și în evoluție scade pînă la 46%, în timp ce absorbția fierului din produsele de lapte de vacă nu depășește 30%. Sugarii alimentați natural beneficiază pînă la vîrsta de 6 luni de valori de fier semnificativ mai mari față de cei alimentați artificial.

MODUL DE ALIMENTAȚIE	nr. copii	VÎRSTA (LUNI)			
		4	6	9	12
FORMULE ADAPTATE CU 11 mg Fe $2\frac{1}{2}$ l	47	—	—	—	—
LAPTE DE MAMĂ FĂRĂ ADAUS DE Fe	56	—	—	4	7
LAPTE DE VACĂ FĂRĂ ADAUS DE Fe	29	7	7	4	4

Fig. 35. — Procentul sugarilor care prezintă două sau mai multe criterii ce definesc carența de fier (Hb sub 11 g/dl, VEM < 70 μ^3 , saturarea transferinei sub 16%, feritină plasmatică sub 10 ng/ml) după modul de alimentație.

- Utilizarea preparatelor de lapte îmbogățit în fier (preparate de „continuare”, alimentația „de durată”), la sugarul sănătos cu greutate normală la naștere previne practic carența marțială la vîrsta de sugar. Aceste preparate sînt introduse în alimentație după primele 8 săptămîni de viață (vezi fig. 35).

- Diversificarea la sugarii alimentați artificial trebuie făcută în jurul momentului epuizării depozitelor de fier: după vîrsta de 4 luni în cazul alimentației artificiale. În cazul alimentației naturale ar rezulta că diversificarea trebuie inițiată după vîrsta de 6 luni, deoarece introducerea precoce a alimentelor solide (legume, fructe, carne) interferă cu absorbția fierului din laptele uman.

- Alimentația convențională a sugarului în al 2-lea trimestru de viață (lapte de vacă ~ 500 ml/zi + alimentația diversificată după principiile clasice) asigură doar 4 mg Fe elemental pe zi, ceea ce constituie doar 1/2 din necesarul de fier. Acest aspect subliniază încă o dată utilitatea preparatelor de lapte îmbogățite cu Fe; într-adevăr, înlocuind cele 500 ml lapte de vacă cu o cantitate corespunzătoare dintr-o formulă cu adaos de fier, rezultă — conform recomandărilor ESPGAN ca acestea să conțină 7—14 mg Fe/l — un aport suplimentar de Fe de 5—6 mg Fe elemental, capabil să asigure, împreună cu restul alimentelor, un minimum de 10 mg Fe elemental pe zi în aportul nutrițional, ceea ce pentru sugarul cu greutate normală la naștere este suficient. Procentajul de absorbție a fierului din preparatele de lapte îmbogățit cu Fe este de aproximativ 10%.

• Diversificarea trebuie făcută cu preparate bogate în fier heminic, cu disponibilitate mare (ficat, carne, ou). Cercetările lui Heinrich și colab. au arătat că procentajul de absorbție al fierului heminic este de 14,4% și că — în cazul unor depozite de fier deficitare sau epuizate — rata de absorbție crește la 20,3%. Absorbția fierului heminic nu este interferată prin chelatori provenind din alte alimente (de exemplu fitații, fosfații și oxalații din vegetale), spre deosebire de absorbția sărurilor anorganice de fier. Prezența fierului heminic stimulează și absorbția fierului din alte surse alimentare, cu o biodisponibilitate mai mică.

• Durata profilaxiei pentru sugarul cu depozite normale în momentul nașterii este acceptat că trebuie să acopere primul an de viață.

C. Grăsimile din lapte sînt purtătorii fierului (fig. 36), utilizarea preparatelor de lapte parțial degresate duce la o scădere a aportului de Fe în alimentația artificială.

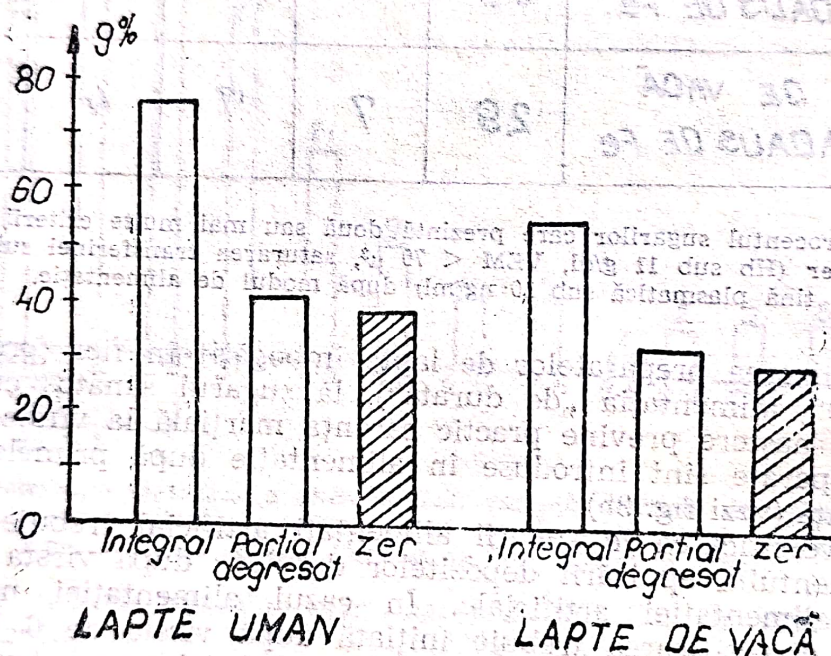


Fig. 36. — Conținutul în fier a laptelui integral, laptelui degresat și zerului.

D. În scopul asigurării prin mijloace cît mai puțin complicate a profilaxiei cu Fe la sugarul alimentat artificial, pornind de la studiile lui Heinrich și colab., K.H. Schäffer a propus ca sursă de fier **hemoglobina purificată**. Posibilitățile și avantajele acestei metode de îmbogățire în fier sînt astfel rezumate :

• fierul anorganic este supus acțiunii unor chelatori din alimente, fiind deturnat de la procesul de absorbție intestinală ;

• sărurile anorganice dau relativ frecvent tulburări gastro-intestinale ;

• fierul heminic, în special sub formă de hemoglobină purificată, nu are dezavantajele de mai sus. În plus, poate fi amestecat fără inconveniente cu alimentele sugarului și în stare purificată are gust

neutru. Adaosul de hemoglobină se poate face prin înglobare în piureul de legume;

- îmbogățirea aportului de fier pe cale alimentară constituie o cale naturală, fără a fi grevată de riscul supraîncărcării cu fier a organismului.

Se estimează că adaosul a 1 g hemoglobină purificată de porc la piureul de legume, zilnic, ar furniza după absorbție 0,5—0,7 mg Fe elemental, ceea ce ar completa deficitul alimentației diversificate „convenționale”, printr-o metodă simplă și lipsită de riscuri.

E. Situații speciale în profilaxia anemiei hipocrome hiposideremice prin carență nutrițională la copil sînt următoarele:

- prematurul și sugarul cu greutate mică la naștere („small for date”, malnutriție intrauterină), cu depozite de Fe insuficiente și ritm de creștere accelerat, la care profilaxia cu Fe (medicamentoasă sau prin utilizarea lăpturilor „de continuare” cu adaos de fier) trebuie începută în luna a 2-a de viață, cel mai târziu la 8 săptămîni și trebuie extinsă și la cel de al 2-lea an de viață;

- sugarul cu anamneză de hemoragii în perioada perinatală sau postnatală imediată (profilaxia trebuie începută la prematur în a 2-a lună de viață);

- sugarii cu poliglobulii compensatorii (maladii congenitale de cord cianogene, insuficiență respiratorie cronică), la care deseori este necesară suplimentarea aportului de fier (vezi și capitolul consacrat terapiei anemiei hipocrome hiposideremice prin carență nutrițională de fier).

3.1.7.4. Conținutul în fier al principalelor alimente utilizate în alimentația sugarului și copilului

Înfățișăm în tabelul 29 principalele alimente utilizate în alimentația sugarului și copilului și conținutul în fier al acestora.

3.1.8. Tratament

3.1.8.1. Corectarea deficiențelor nutriționale ale dietei

Concomitent cu terapia marțială, îndeosebi la sugar, trebuie începută corecția deficitelor nutriționale ale dietei care au condus la anemie hipocromă hiposideremică. Măsurile indicate sînt:

- restricția laptelui de vacă (sau a laptelui praf) la 500—600 ml/24 ore;

- diversificare cu alimente bogate în fier: carne, ou, vegetale verzi, fructe;

- restricția aportului de făinoase (1 masă/24 ore);

- trecerea la preparate de lapte praf obținute prin evaporare (Lactosan), dacă există indicii în sensul sensibilizării la proteinele laptelui de vacă (vezi tabelul 28)*.

* Dacă și în acest caz disfuncția gastrointestinală și microhemoragiile digestive continuă, unii autori recomandă utilizarea preparatelor din soia (PRO-SO-BEE® MULL-SOY®) sau a cărnii mixate.

În cazul anemiilor hipocrome hiposideremice survenite la copilul mai mare, este indicată o dietă echilibrată, normocalorică, cu aport normal de alimente bogate în fier (ficat, carne, ou, vegetale verzi, fructe).

3.1.8.2. Tratamentul medicamentos cu fier (terapia marțială)

Principii generale. Terapia marțială constituie elementul cel mai însemnat al terapiei anemiilor hipocrome hiposideremice prin carență nutrițională.

Tabelul 29

Conținutul în fier al diverselor alimente

100 g substanță	Fe mg %	100 g substanță	Fe mg %	100 g substanță	Fe mg %
Ficat de porc	19	Ciocolată lapte	1,1	Prune	0,4
Cacao	12,5	Griș	1	Brinză vaci slabă	0,4
Ficat de pasăre	7,9	Pâine albă	0,95	Suc lămii	0,2
Rinichi de porc	6,7	Coacăze negre	0,9	Mazăre verde	0,2
Ficat de vită	6,5	Orez decorticat	0,8	Salată	0,2
Pătrunjel	6,2	Fasole verde	0,8	Iaurt	0,2
Rinichi vită	5,5	Porumb	0,7	Unt	0,2
Inimă de vită	4	Morcovi	0,7	Cafea	0,2
Ovăz-fulgi	3,6	Suc de morcovi	—	Pepene	0,14
Făină integrală	3,3	Banane	0,7	Gutui	0,13
Spanac	3,1	Cartofi	0,7	Pere	0,13
Filé de porc	3	Tomate	0,6	Lapte de capră	0,1
Mușchi de vită	2,5	Lămii	0,6	Cireșe	0,07
Varză	2,2	Mere	0,6	Margarină	0,05
Cotlet de porc	2,2	Suc de mere	0,5	Zahăr	0,04
Carne de gîscă	1,8	Piersici	0,5	Ulei de floarea	
Carne de rață	1,8	Miere	0,5	soarelui	0
Găină	1,8	Zeamil	0,5	Ulei soia	0
Biscuiți	1,5	Chifle	0,5	Ulei de porumb	0
Usturoi	1,4	Struguri	0,4	Glucoză	0
Ciocolată	1,4	Suc de struguri	0,3		
Ou	1,3	Portocale	0,4		
Conopidă	1,1	Suc de portocale	0,3		

Ori de cîte ori este posibil, se va apela la feroterapia pe cale orală, eficientă și ușor de condus, în general cu efecte secundare minore.

Se preferă pentru feroterapia orală săruri simple de fier, solubile, în care fierul să fie de preferință sub formă feroasă, ușor absorbabilă. Corespund acestui deziderat: sulfatul feros (FER-IN-SOL[®]), fumaratul feros (FERONAT[®]), gluconatul feros (GLUBIFER[®], FER-GLUROM[®]), ascorbatul feros și succinatul feros.

Calcularea dozelor trebuie să țină cont de cantitatea de Fe elemental prezent în preparat, în general între 10—33% (vezi și tabe-

lul 34), iar administrarea trebuie continuată pînă la corectarea depozitelor de fier ale organismului (aproximativ 2 luni după normalizarea valorilor hemoglobinei).

Suplimentarea vitaminică sau cu alte metale grele a feroterapiei orale este, în general, neindicată.

Feroterapia orală. Stabilirea dozelor. La sugar și copilul mic se preferă sulfatul feros, fumaratul feros sau glutamatul feros, în soluții concentrate, stabile (vezi tabelul 34). Așa cum s-a arătat anterior trebuie ținut cont de cantitatea de fier elemental prezentă în fiecare preparat (și specificată de firma producătoare). Dozele recomandate sînt de 4,5—6 mg Fe elemental/kg/zi, divizat în 3 prize orale. Dozele mai mari cresc frecvența și severitatea reacțiilor secundare, fără a accelera considerabil răspunsul hematologic.

Este indicat ca preparatul să fie administrat între mese, pe stomacul gol, întrucît absorbția Fe este mai bună în perioada interabsorbțivă.

La copilul mai mare și adolescent se utilizează tabletele de sulfat feros sau de gluconat feros. Dozele recomandate sînt tot de 4,5—5 mg/kg/zi, de asemenea divizate în 3 prize. În general, doze zilnice de 150—200 mg Fe elemental, administrate în 3 prize, sînt suficiente. Manifestările secundare gastrointestinale sînt mult reduse dacă administrarea orală a fierului este făcută la mese.

Durata feroterapiei orale. Tratamentul oral cu fier va fi continuat cel puțin 6—8 săptămîni după ce nivelul hemoglobinei a revenit la valorile normale. El vizează și umplerea depozitelor de fier, epuizate în momentul instalării anemiei. Nivelul feritinei serice — care reflectă depozitele de fier ale organismului — și care este însă scăzut în momentul corectării anemiei, crește semnificativ după o terapie orală continuată timp de 2 luni după restabilirea nivelului normal al hemoglobinei.

Răspunsul terapeutic la terapia orală cu fier (vezi și 3.1.9.1). Creșterea apetitului și ameliorarea stării generale se observă rapid (48—72 ore de la începerea terapiei marțiale). Este urmată de „criza reticulocitară”, al cărui vîrf se notează la 5—10 zile de la debut; intensitatea acesteia este invers proporțională cu severitatea anemiei.

Creșterea hemoglobinei se produce cu valori de 0,25—0,4 g/dl/zi în primele 7—10 zile de terapie*, apoi cu un ritm mai redus de 0,1—0,15 g/dl/zi. Mărimea răspunsului este, de asemenea, proporțională cu severitatea anemiei.

O creștere substanțială a hemoglobinei se observă după 3—4 săptămîni de la debutul feroterapiei orale. Absența unui răspuns terapeutic notabil ($Hb < 11$ g/dl) pune în discuție mai multe situații posibile, înfățișate în tabelul 30.

Evoluția răspunsului terapeutic în cursul tratamentului marțial pe cale orală sugerează și modalitățile de screening de laborator în cursul terapiei:

- Numărătoare de hematii, hematocritul, reticulocitele, valoarea hemoglobinei în momentul începerii tratamentului

* Concomitent se înregistrează o creștere a hematocritului de aproximativ 1 procent pe zi!

Tabelul 30

Cauzele posibile ale absenței răspunsului terapeutic la administrarea orală de fier
(după Lanzkowsky, 1980, modificat, 29)

1. Complanța terapeutică proastă (se testează prin cercetarea culorii închise a scaunului în cursul terapiei și — eventual — testare pentru fier)
2. Doză inadecvată
3. Preparate de fier inefficiente
 - preparate cu ioni Fe^{3+}
 - Fe cu grad de complexare mare
 - preparate enterosolubile (pot transporta fierul dincolo de locurile de maximă absorbție: duoden, jejunul proximal)
4. Persistența de pierderi mici de sînge necunoscute
5. Diagnostic incorect (de evitat, în special, confuzia cu o formă minoră de β -talasemie)
6. Existența unor afecțiuni concomitente care interferă cu absorbția sau utilizarea fierului:
 - infecții cronice latente
 - malignități
 - boli hepatice sau renale cronice
 - deficiențe vitaminice concomitente (vitamina B_{12} , acid folic)
 - insuficiența tiroidiană
7. Alterarea absorbției gastrointestinale a fierului (cantități mari de antiacide pe bază de Al sau Mg, folosite concomitent pentru tratarea unei boli ulceroase, de exemplu).

- Repetarea numărătorii reticulocitelor la sfîrșitul primei săptămîni de terapie

- Repetarea numărătorii de hematii, a hematocritului și hemoglobinei la finele a 4 săptămîni de tratament

- Dozarea feritinei (dacă e posibil) după 6—8 săptămîni de continuare a terapiei marțiale din momentul normalizării hemoglobinei.

Efecte secundare ale feroterapiei orale. Există evidențe că efectele secundare sînt legate mai ales de cantitatea de Fe disponibilă pentru absorbție decît de tipul preparatului. Din acest motiv este recomandabil să nu se depășească dozele menționate anterior. Este de notat că, dintre preparatele industriale de Fe feros, acelea care sînt repute a avea cel mai mic procentaj de efecte secundare, au și eficiența cea mai redusă, legată de cantitățile reduse de fier existente pentru absorbție! (Lanzkowsky, 1980).

În general, terapia orală cu săruri simple de fier, solubile, în care fierul se găsește sub formă bivalentă, este bine tolerată (cazul sulfatului feros, al fumaratului feros al glutamatului feros ș.a). Efectele secundare apar rareori în primele 3 luni de tratament; ele sînt înfățișate în tabelul 31.

Apariția acestor efecte secundare în cursul terapiei poate impune reducerea dozelor, schimbarea preparatului sau întreruperea temporară a administrării acestuia, urmată de reluarea progresivă, cu doze mai mici.

Există, de asemenea, dovezi că efectele iritante gastrice ale sărurilor de fier pot fi reduse la copilul mare, prin administrarea preparatului la mesele principale, dar astfel se reduce și absorbția fierului și — deci eficacitatea terapiei.

Terapia parenterală cu fier. Se utilizează fie preparate de fier dextran (FIER POLIMALTOZAT, IMFERON[®], FERRUM HAUSSMAN[®]), care constau din complexe cu greutate moleculară mare de

Tabelul 31

Efecte secundare ale feroterapiei orale (29)

- Colorare brun-negricioasă a scaunului (constantă)
- Colorarea negricioasă a dinților (observată cu preparate lichide de săruri ferroase; colorația este numai temporară, poate fi prevenită la copilul mai mare printr-un periaj al dinților după fiecare priză orală de fier)
- Greață
- Diaree
- Constipație

hidroxid feric și dextran, fie — mai recent — soluții apoase în care fierul feric este legat în complexe cu greutate mai mică ($M \approx 5\,000$) cu polisorbitol — acid glucuronic (FERASTRAL^R - ASTRA) sau cu sorbitol — acid citric, stabilizat cu dextrină (JECTOFER^R — Bosnalijek — R.S.F. Jugoslavia).

În cazul preparatelor de fier dextran, cantitatea majoră de Fe este absorbită de la locul injecției intramusculare după 72 ore, dar la finele a 28 de zile pot rămâne la locul injecțiilor încă 10—50% din doză!

Preparatele de fier feric legate în complex cu sorbitolul și acidul citric și stabilizate cu dextrină, după injecția intramusculară sînt absorbite exclusiv pe cale limfatică. După 48 ore se absorb cca 75% din doză, după 10 zile 82% din doză.

Indicațiile feroterapiei parenterale. În prezent feroterapia parenterală are indicații stricte, înfățișate în tabelul 32.

Tabelul 32

Indicațiile actuale ale feroterapiei parenterale (după Lanzkowsky, 1980, 29)

1. Cînd administrarea orală a fierului nu este sigură (condiții de mediu și nivel sanitar precare)
2. Boli inflamatorii cronice colice concomitente (ex. rectocolita ulcerosă)
3. Hemoragii cronice (telangiectazia ereditară, menoragii)
4. Boli diareice acute sau trenante concomitente
5. Intoleranța „idiopatică” la fierul administrat pe cale orală (rară)

Stabilirea dozei. Cantitatea totală de fier necesară pentru a crește la valorile normale nivelul hemoglobinei și pentru a umple depozitele de fier depleționate se calculează conform formulei:

$$\frac{\text{Hb ideală} - \text{Hb actuală}}{100} \times 80 \times 3,4 \times 1,5$$

unde : Hb ideală : valoarea dorită a hemoglobinei (valoarea normală pentru vîrstă) în g/dl,

Hb actuală : valoarea hemoglobinei (g/dl) pe care o are bolnavul;

80 : volumul sanguin exprimat în ml/kg

3,4 : mg Fe pentru 1 g de hemoglobină

1,5 : factor de corecție pentru a asigura completarea depozitelor de fier.

Doza totală se administrează fracționat (maximum 50 mg/priză la sugar și copilul mic, 100 mg/priză pentru copilul mai mare).

Calea de administrare. Fierul parenteral se administrează i.m. profund, în treimea laterosuperioară a fesei. Traseul injecției va fi în formă de „baionetă“, prin deplasarea laterală a pielii anterior de injecție, pentru a preveni refluarea preparatului pe traseul de injecție, care crește riscul colorării locale a tegumentelor.

Administrarea intravenoasă este contraindicată! (riscuri de reacții anafilactice severe, tromboflebite severe, encefalopatie acută!).

Efectele secundare ale feroterapiei parenterale. Sînt înfățișate în tabelul 33.

Tabelul 33

Efecte secundare ale feroterapiei parenterale (29)

- Colorare locală a pielii la locurile de injecție
- Reacție febrilă (24—48 ore)
- Dureri la locurile de injecție
- Reacție inflamatorie locală ± limfadenită regională
- Rar, reacții generalizate
 - congestia feței, cefalee, greață, vărsături, hipersudație, artralgi generalizate, poliadenopatii;
 - reacții anafilactice, edem angioneurotic;
 - artralgi recurente
- Efect carcinogenetic (experimental)

Este de subliniat că cele mai frecvente sînt reacțiile locale (inflamație locală, uneori limfadenită regională, durere la locul injecției, colorare locală brună-tranzitorie a tegumentelor).

Efectele generale sînt rare (cefalee, greață, amețeli) iar reacțiile severe anafilactice, și mai rare.

Efectul carcinogenetic experimental s-a dovedit a nu avea importanță în practica clinică (Lanzkowsky, 1980).

Urmărirea eficacității; ineficiența terapeutică. Screening-ul clinic și hematologic al bolnavului cu anemie hipocromă hiposideremică prin carență nutrițională în cursul feroterapiei parenterale este același ca în cazul administrării orale a fierului. Dacă valorile hemoglobinei nu cresc cu cel puțin 2 g/dl la 3 săptămîni de la debutul feroterapiei parenterale, trebuie reconsiderat diagnosticul. Nu se repetă, în general, administrarea parenterală a fierului!

3.1.8.3. Transfuziile de sînge

Utilizarea transfuziei în anemiile hipocrome hiposideremice prin carență nutrițională de fier

Indicațiile transfuziilor în anemiile hipocrome hiposideremice carentiale sînt stricte:

- Hemoglobină < 4 g/dl
- Semne de insuficiență cardiacă asociată
- Infecții asociate.

În cazurile care îndeplinesc aceste criterii, este utilizată masa eritrocitară în cantități calculate conform formulei

$$(Hb_{id} - Hb_{act}) \times G_c \times 2 = \text{nr. ml. masă eritrocitară de perfuzat}$$

unde Hb_{id} = concentrația dorită a hemoglobinei (g/dl)

Hb_{act} = valoarea actuală a concentrației hemoglobinei (g/dl)

G_c = greutatea corporală (kg).

Transfuziile sînt rareori necesare în anemia hipocromă hiposideremică carențială, în general tolerată, instalată lent și cu răspuns terapeutic bun, relativ rapid, la feroterapie.

În caz că sînt indicate, cantitatea totală se administrează fracționat, 10—maximum 15 ml/kg/administrare, într-un ritm nedepășind 40 ml/oră. În caz de insuficiență cardiacă asociată, cantitățile pentru o administrare sînt de maximum 5—7 ml masă eritrocitară/kg.

Exsanguinotransfuziile parțiale* se pot folosi, limitat, cu indicații stricte :

- în cazul unor urgențe chirurgicale la bolnavii cu anemii hipocrome hiposideremice carențiale severe (în care nivelul hemoglobinei trebuie ridicat rapid la 9—10 g/dl, pentru a face posibilă utilizarea anesteziei generale în deplină siguranță) ;

- în cazul asocierii cu insuficiență cardiacă congestivă (nivelul hemoglobinei trebuie crescut la 4—5 g/dl pentru a corecta rapid hipoxia tisulară).

3.1.8.4. Situații particulare ale feroterapiei în anemiile hipocrome hiposideremice carențiale

Terapia marțială la prematuri. Profilaxia anemiei prin carență de fier la prematur se poate face — teoretic — pe 2 căi :

- a) administrarea — la scurt interval după naștere — a preparatelor de lapte îmbogățite cu fier sau a profilaxiei medicamentoase cu fier;
- b) utilizarea aceluiași măsuri, inițiate după depleția depozitelor de fier, după vîrsta de 2—3 luni. În cazul profilaxiei medicamentoase dozele indicate sînt de 2—3 mg/kg/zi, nedepășind 15 mg Fe elemental pe zi.

Cea de-a 2-a modalitate apare în prezent ca metoda cea mai bună. Sugarii născuți prematur, în vîrstă de 0—3 luni au un risc crescut de a dezvolta anemie hemolitică la administrarea de doze mari de fier (> 8 mg/kg/zi). Riscul este mai mare la prematurii care nu au primit suplimentar vitamina E** în perioada postnatală. Efectul dozelor mai mici de fier la prematur nu este temeinic cunoscut.

Ca urmare, în cursul terapiei anemiilor la prematur trebuie să ținem cont de următoarele (după Lanzkowsky, 1980, 29) :

- cînd valorile Hb sînt sub 7 g/dl la un prematur în vîrstă de 3—6 săptămîni, sînt necesare transfuzii (administrările repetate, masive, pot reduce însă stimulul pentru hematopoieză reprezentat de eritropoietină, în momentul în care măduva osoasă începe să răspundă la acest stimul !);

- evitarea dozelor mari de fier la prematuri în primele 3 luni de viață, în special la cei cu greutate la naștere între 1 000—1 500 g (nu peste 3 mg Fe elemental/kg/zi !);

- prematurii trebuie să primească concomitent vitamina E (α-tocoferol polietilenglicolsuccinat) 25 mg/kg/zi i.m. (pînă la un total

* Extragerea, prin flebosecție, de sînge de la bolnavul anemic (cu valori reduse ale hematocritului și hemoglobinei) și administrarea concomitentă de cantități egale de masă eritrocitară.

** Fierul este un cofactor în sistemele enzimatice care catalizează catabolismul oxidativ al lipidelor membranei eritrocitare „in vitro”; vitamina E este un agent antioxidant cunoscut.

de 125 mg/kg) și, de asemenea, acid folic (deficitul de vitamină E este autolimitat, durează doar în primele 3 luni de viață iar deficitul de foliați se dezvoltă între 2 săptămâni și 2—4 luni).

Tratamentul anemiei prin deficit de fier la sugarul și copilul cu maladii congenitale de cord cianogene. Anoxia cronică prezentă în maladiile congenitale de cord cianogene constituie un stimul eritropoietic crescut, care condiționează producerea policitemiei. Nevoile crescute de fier pentru eritropoieză pot duce la producerea unei anemii prin deficit de fier. Criteriile de afirmare ale acestei anemii hipocrome hiposideremice carențiale sînt :

- valori ale hemoglobinei de 10—13 g/dl la un număr de hematii cuprins între 6—8 milioane/mm³;
- hematocrit < 40%;
- simptome ca : iritabilitate, anorexie, creștere ponderală nesatisfăcătoare.

Administrarea de fier în doze terapeutice, per os, are ca rezultat o ameliorare marcată a stării clinice și a constantelor hematologice (hematocritul, valoarea hemoglobinei). Tratamentul cu fier se face pînă ce valoarea hematocritului atinge 55—75%. Experiența clinică a arătat că la acești bolnavi starea funcțională cea mai bună se realizează la valori ale hematocritului cuprinse între 55—75%.

3.1.8.5. **Preparate comerciale de fier disponibile în R.S. România** (produse în țară sau admise pe lista de medicamente de import)

Aceste preparate sînt prezentate, succint, în tabelul 34.

3.1.8.6. **Măsuri adjuvante de tratament**

Prescrierea concomitentă de acid folic, vitamină B₁₂, sau oligoelemente (Co, Mb) n-are valoare terapeutică și ridică inutil costul tratamentului.

Administrarea concomitentă de acid ascorbic (250—500 mg/zi) ar crește absorbția intestinală a fierului, favorizînd reducerea fierului feric la fier feros, mai ușor absorbabil.

Administrarea suplimentară de cupru este indicată în anemia hipocromă hiposideremică cu hipocupremie a sugarului (vezi 3.1.5.3.).

Tratamentul cu fier este inefficient ; asocierea sulfatului de cupru per os la feroterapie duce la dispariția rapidă a anomaliilor clinice și hematologice.

3.1.9. **Evoluție**

Evoluția oricărei anemii hipocrome prin carență marțială de aport poate urma în esență două căi diferite, după cum este vorba de forme tratate prin administrare corectă de fier, sau, dimpotrivă, este vorba de evoluția naturală a bolii netratate, evoluție de lungă durată, marcată de variate complicații posibile, în special infecții.

Preparate comerciale de fier disponibile în R.S. România

a) Pentru feroterapia orală

Denumirea	Firma producătoare/Tara	Compoziție chimică	Conținut de fier	Forma de prezentare	Observații
Glubifer	R.S. România	Glutamat feros	110 mg = 21-22 mg Fe ⁺⁺ elemental	Drajeuri 100 mg	Sulfatul feros este înglobat într-o matrită macromoleculară, inertă chimic și fiziologic, care în contact cu lichidele digestive realizează o eliberare treptată și continuă a fierului în timp de câteva ore. Filmul protector împiedică cedarea fierului în cavitatea bucală.
Feronat	Spofa — R.S. Cehoslovacia	Fumarat feros soluție 3%	150 mg fumarat feros = 50 mg Fe ⁺⁺ elemental	Soluție, 1 linguriță menzură = 150 mg fumarat feros	
Ferrogradumet	Galenica — R.S.F. Jugoslavia	Comprimate filmate — cu acțiune prelungită — de sulfat feros	1 comprimat de 525 mg sulfat feros = 105 mg Fe ⁺⁺ elemental	Comprimate filmate de 525 mg	

b) Pentru feroterapia parenterală

Fier polimaltozat	R.S. România	Fier dextran	1 ml soluție = 308 mg fier dextran = 100 mg Fe ⁺⁺ elemental	Fiole de 2 ml	Complexul are o greutate moleculară relativ mare, de unde și absorbția locală este mai lentă.
Jectofer	Bosnalijek — R.S.F. Jugoslavia	Complex Fe ⁺⁺⁺ — sorbitol — acid citric, stabilizat cu dextrină	1 ml = 100 mg Fe trivalent	Fiole de 2 ml	Complexul are o greutate moleculară mică (M = 5 000). Resorbția locală este rapidă, pe cale limfatică (similară cu FERASTRAL (R) — AS-TRA).

3.1.9.1. Evoluția sub tratament

Sub tratament cu fier corect administrat, devine rapid evidentă una dintre cele mai pregnante trăsături ale oricărei anemii hipocrome prin carență marțială de aport și anume, apariția unui răspuns terapeutic prompt și evoluția invariabilă spre vindecare completă, într-un interval limitat de timp, de ordinul a 2—3 luni.

Această modalitate evolutivă constituie o caracteristică terapeutică ce contribuie retroactiv la confirmarea originii feriprive a anemiei și reprezintă unul din criteriile definitorii ale acestor anemii, alături de următoarele elemente (Ph. Lanzkowsky, 1980) :

- caracterul hipocrom și microcitar ;
- prezența hiposideremiei cu coeficient de saturare a transferinei de sub 16% ;
- diminuarea sau absența depozitelor de fier (hemosiderină) în măduva osoasă, ficat ș.a. ;
- scăderea feritinei plasmatice sub 12 ng/ml ;
- posibilitatea demonstrării cauzei deficitului de fier.

În ceea ce privește răspunsul terapeutic în sine, acesta poate fi apreciat clinic, hematologic și biochimic.

Semnele clinice de evoluție favorabilă sub tratament au, la rîndul lor, o cronologie de apariție ce este condiționată de semnificația lor fiziopatologică. Primele semne clinice de evoluție favorabilă apar foarte curînd după începerea tratamentului și preced cu mult normalizarea hematologică. Ele constau în revenirea apetitului, cu reluarea creșterii ponderale și apariția unei stări de bună dispoziție, ce înlocuiește rapid starea de apatie și astenie cu hipotonie musculară sau iritabilitate, atît de comune la copilul cu anemie hipocromă feriprivă. Acest fapt se explică prin restabilirea rapidă, sub tratament, a activității enzimelor tisulare cu conținut de fier și demnustrează încă o dată că într-adevăr carența de fier constituie o anomalie metabolică complexă, cu determinări multisistemice, în cadrul căreia anemia în sine, luată ca fenomen hematologic izolat, nu constituie decît una dintre manifestări și anume una de apariție tardivă.

O semnificație similară o are și dispariția sub tratament a unei eventuale stări febrile prelungite (febră „metabolică”) precum și dobîndirea rapidă a unei stări de rezistență și reactivitate normală la infecții, cu diminuarea rapidă a frecvenței și severității acestora.

O serie de alte semne clinice dispar ceva mai lent sub tratament, ele ținînd de severitatea anemiei în sine și de ritmul de restabilire a valorilor hemoglobinei. Este vorba de recolorarea progresivă a tegumentelor, creșterea toleranței și a capacității maxime de efort, dispariția suflurilor cardiace „anemice”, dispariția unei eventuale cardiomegalii etc.

Din punct de vedere hematologic și biochimic secvența sub tratament a fenomenelor este următoarea :

- în primele 12—24 de ore poate fi demonstrată normalizarea activității enzimelor tisulare cu conținut de fier (catalază, peroxidază, citocrom-C, citocromoxidază) și a enzimelor fero-dependente (succinil dehidrogenază, monoaminoxidaza, aconitaza ș.a.) ;

— după 36—48 de ore de la începerea tratamentului apare o hiperplazie medulară netă dar tranzitorie, interesînd toate cele trei linii și care determină în periferie apariția unei eritromielomii, caracterizată prin prezența de numeroase mielocite, metamielocite și normoblaști, alături de apariția unei hiperleucocitoze și uneori a unei hiperplachetoze ce poate depăși $1\,000\,000/\text{mm}^3$;

— după 48—72 de ore apare criza reticulocitară, al cărei maximum (invers proporțional cu severitatea anemiei) este atins între ziua a 5-a — a 7-a de la începerea tratamentului;

— între 4 și 30 de zile valorile hemoglobinei cresc progresiv în ritm de $0,17\text{—}0,25\text{ g}/100\text{ ml}/\text{zi}$ (maximum $0,5\text{ g}/100\text{ ml}/\text{zi}$) astfel încît după aproximativ trei săptămîni valorile hemoglobinei trebuie să atingă cel puțin $11\text{ g}/100\text{ ml}$. Sideremia crește paralel. Numărul de hematii crește în schimb mai puțin (de altfel scăderea numărului de hematii în anemia hipocromă prin carență de fier este moderată în comparație cu scăderea hemoglobinei, ceea ce explică slaba încărcare a eritrocitelor cu hemoglobină și caracterul hipocrom al anemiei);

— între 1 și 3 luni de la începerea tratamentului, are loc refacerea depozitelor de fier ale organismului. Este vorba de o etapă importantă în tratamentul anemiei prin carență marțială de aport; întrucît întreruperea întîmplătoare a terapiei cu fier în această fază explică unele dintre cazurile a căror evoluție se face spre o recădere a anemiei.

Rezistența la terapia marțială corectă, ca și recăderile după întreruperea tratamentului sînt eventualități neîntîlnite în mod obișnuit în anemia hipocromă prin carență marțială de aport care, așa cum s-a arătat, se caracterizează prin sensibilitate și reversibilitate terapeutică completă.

Pentru necesitățile practicii curente trebuie atrasă totuși atenția asupra semnificației ce trebuie acordată formelor de anemie hipocromă rezistente la tratamentul cu fier, sau care recad o dată cu întreruperea tratamentului. În oricare din aceste două situații realitatea carenței marțiale de aport drept cauză a anemiei trebuie pusă la îndoială și se impune o reevaluare a diagnosticului etiologic.

Principalele caracteristici clinice hematologice și biochimice ale acestor forme sînt redate în tabelul 35, iar cauzele lor posibile (ce trebuie atent investigate) în tabelul 36. Acestea din urmă sînt discutate și în alte subcapitole ale prezentului volum („Diagnostic diferențial“, „Tratament“ ș.a.). Subliniem ca foarte importante în acest cadru

Tabelul 35

Forme refractare la tratamentul cu fier și forme care recad după tratament (29)

Caracteristici

● Clinic

- persistența semnelor de anemie sub tratament sau
- reapariția acestora după oprirea tratamentului

● Hematologic

- absența crizei reticulocitare;
- lipsa creșterii în ritm adecvat a valorilor hemoglobinei ($0,17\text{—}0,25\text{ g}/100\text{ ml}/\text{zi}$);

- absența normalizării valorilor hemoglobinei (minimum 11 g/100 ml) după 3—4 săptămâni de tratament;
- persistența hipocromiei și microcitozei;
- sau (în cazul recăderii), reapariția tuturor semnelor hematologice de anemie hipocromă feriprivă, după o primă etapă de răspuns adecvat, obținut sub tratament.

• **Biologic** (persistența sau reapariția semnelor de carență marțială)

- fier seric scăzut;
- transferină crescută;
- coeficient de saturare a transferinei: scăzut;
- feritină serică: scăzută.

Tabelul 36

Anemii hipocrome feriprive refractare la tratament cu fier, sau care recad.
Cauze posibile (29)

• **Tratament inadecvat**

- Administrație neregulată
- Doze inadecvate
- Preparate ineficace
- Oprirea precoce a tratamentului

• **Absorbție inadecvată**

- Cauze dietetice (exces de fitați, fosfați)
- Medicamente (antiacide, extracte pancreatice)
- Boli digestive
 - Diaree cronice
 - Enteropatie exsudativă
 - Sindroame de malabsorbție

• **Coexistența unui mecanism de deturnare**

• **Hemoragii oculte**

• **Diagnostic incorect**

- Alte anemii cu hipocromie
 - Anemii prin deturnarea fierului
 - Anemii sideroblastice
 - Sindroame talasemice

posibilitatea unei malabsorbții a fierului (izolată sau în cadrul unui sindrom de malabsorbție generalizată), precum și posibilitatea unor microhemoragii digestive oculte și unele și altele putând să apară ca urmare a carenței de fier în sine (vezi „Complicații”) și care închid un cerc vicios, capabil să compromită eficiența terapiei orale cu fier.

3.1.9.2. Evoluția în absența tratamentului

Constituirea anemiei hipocrome în condițiile unei carențe marțiale de aport apare ca un fenomen tardiv, ca urmare a unei temporare compensări a carenței, prin utilizarea fierului de depozit. Chiar și după epuizarea acestor rezerve de fier, anemia se constituie lent, de numai 1% pe zi.

Ritmul de progresiune a anemiei (severitatea acesteia) va depinde în ultimă instanță de bilanțul fierului (gradul negativității acestuia) iar durata totală a anemiei va depinde de durata carenței marțiale de aport (de regulă după doi ani de viață se produce vindecarea spontană).

Formele netratate de anemie hipocromă prin carență marțială de aport pot evolua asimptomatic (majoritatea cazurilor) sau, dimpotrivă, se traduc printr-o serie de manifestări clinice sugestive.

La valori ale hemoglobinei care nu scad sub 10 g/100 ml, anemia este constant asimptomatică din punct de vedere clinic iar morfologic hipocromia nu este constituită încă (principală caracteristică morfologică în această primă etapă evolutivă este microcitoza, care precede apariția hipocromiei).

Diagnosticul etiologic al anemiei surprinsă în aceste stadii precoce este deseori greu și se sprijină pe următoarele argumente :

- scăderea sideremiei ;
- creșterea capacității totale de legare a fierului și scăderea coeficientului de saturare a transferinei ;
- scăderea conținutului de hemosiderină în măduvă și ficat și scăderea feritinei serice sub 10—12 ng/ml.

Chiar și în stadiile evolutive ulterioare, când valorile hemoglobinei scad sub 9—10 g/100 ml, anemia poate rămâne asimptomatică și aceasta ca urmare a intrării în joc a unor mecanisme compensatorii :

- creșterea nivelelor eritrocitare de 2—3 diglicerofosfat (2—3 DPG) cu deplasare consecutivă a curbei de disociere a oxihemoglobinei și eliberare crescută de oxigen la nivel tisular ;
- creșterea volumului plasmatic ;
- creșterea debitului cardiac și alurii ventriculare ;
- creșterea minut-volumului respirator.

Toate acestea permit mult timp evitarea apariției semnelor de hipoxie viscerală, cele mai multe dintre semne fiind legate de carența tisulară de fier (anorexie, hipotonie, apatie, febră „metabolică“, sensibilitate crescută la infecții etc.).

Ca urmare, diagnosticul de anemie hipocromă prin carență marțială de aport fie rămâne necunoscut, fie se face întâmplător cu ocazia internării copilului pentru o altă afecțiune, de regulă o infecție intercurrentă.

În formele în care evoluția este de lungă durată și valorile hemoglobinei scad mai mult, anemia trece prin 2 stadii succesive de severitate.

Primul dintre acestea, definit prin valori ale hemoglobinei cuprinse între 5 și 9 g/100 ml, constituie forma cea mai frecvent întâlnită în practică. Evoluția acestei forme se face cu semne proprii de anemie (paloare, astenie, anorexie, iritabilitate sufluri cardiace etc.), la care se adaugă apariția de infecții recurente, în special respiratorii și apariția de tulburări digestive, atât infecțioase cât și neinfecțioase. Importanța acestor infecții și tulburări digestive constă în faptul că ele pot să agraveze anemia (deturnare, malabsorbție sau deperdiție de fier) și pot conduce lent la constituirea unei malnutriții proteinenergetice, realizată nu numai prin aport deficitar (anorexia proprie anemiei, greșeli nutriționale), dar și prin tulburări de absorbție apărute în cadrul unor complicații digestive ale anemiei.

Când durata evoluției și severitatea carenței de fier face ca valorile hemoglobinei să scadă sub 5 g/100 ml se vorbește de forme severe de anemie, care de regulă atrag atenția imediat prin paloarea impre-

sionantă, astenia marcată cu scăderea netă a capacității de efort, sufluri cardiace ± cardiomegalie etc., la care se adaugă frecvent infecții respiratorii și tulburări digestive intercurrente.

3.1.10. Complicații

Evoluția anemiei hipocrome feriprive netratate poate fi marcată pe toată durata sa, dar mai les în stadiile tardive, de numeroase și variate complicații, ce pot fi schematic separate în două categorii: complicații infecțioase și complicații neinfecțioase.

3.1.10.1. Complicațiile infecțioase

Complicațiile infecțioase sînt cele mai bine cunoscute prin frecvența și repetiția lor. Ele sînt localizate cel mai des la nivelul aparatului respirator. Relația de cauzalitate între carența de fier și predispoziția la infecții nu este însă solid demonstrată, existînd în acest sens divergențe de opinii. Argumentele care susțin rolul etiologic al carenței de fier în producerea unei receptivități crescute la infecție sînt de ordin clinic și imunologic. Acestea sînt :

- frecvența crescută a infecțiilor la bolnavii cu anemie hipocromă feriprivă ;
- diminuarea frecvenței acestor infecții sub tratament adecvat ;
- diminuarea demonstrată a funcției bactericide a polinuclearelor, ca și a capacității de reducere a NBT ;
- prezența unor anomalii de transformare leucocitară ;
- scăderea mieloperoxidazei leucocitare și intestinale ;
- scăderea reacțiilor de hipersensibilitate cutanată ;
- alterarea funcțională a limfocitelor T-dependente ;
- scăderea producției de Ig A .

Există însă și un număr de contraargumente, și anume :

- frecvența mai mică a infecțiilor bacteriene la bolnavii cu anemie hipocromă feriprivă ;
- creșterea frecvenței infecțiilor la organisme supraîncărcate cu fier ;
- posibilitatea inhibiției creșterii bacteriene pe medii, prin adaos de transferină (care leagă fierul și îl sustrage germenilor) ;
- accelerarea creșterii germenilor nepatogeni în prezența fierului.

3.1.10.2. Complicațiile neinfecțioase

Cele mai importante în acest cadru sînt complicațiile digestive care cuprind :

- sindromul „de pierdere” intestinală („leaky gut syndrome”) cu cele două forme : microhemoragii digestive repetate și enteropatia exsudativă ;
- sindroame de malabsorbție (malabsorbție izolată a fierului și malabsorbție generalizată) ;
- malnutriția proteinenergetică (prin anorexie, malabsorbție, enteropatie exsudativă) ;
- sindromul Kelly-Paterson ș.a.

Sindromul „de pierdere” intestinală se poate traduce în una din formele sale, în mod izolat, prin microhemoragii oculte. Frecvența

acestor pierderi de sânge, mici și repetate, la subiecții cu anemie hipocromă prin carență de fier este surprinzător de mare (50% din cazuri) însă ele rămân de cele mai multe ori necunoscute. Rolul etiologic al carenței marțiale în producerea acestor microhemoragii este demonstrat de efectul terapeutic prompt al administrării corecte de fier. Substratul acestor microhemoragii pare să rezide în prezența unor anomalii intestinale funcționale (deficite enzimatic) iar importanța lor constă în faptul că agravează anemia cauzală.

O a doua modalitate de expresie a aceluiași sindrom „de pierdere” intestinală constă în apariția unei enteropatii exsudative în care, pe lângă pierderile mici și repetate de sânge, se pierde o serie de constituenți ai plasmei: proteine (albumine, globuline), cuprul, calciul etc. Și în acest caz pierderile de sânge agravează anemia și sideropenia, creînd un cerc vicios. Această enteropatie poate fi complet corectată prin tratament corect cu fier (ca și în cazul precedent), fără nici o modificare a dietei. Aceasta demonstrează rolul etiologic al carenței de fier și permite excluderea unui sindrom Wilson-Lahey-Heiner*.

Sindromul de malabsorbție, ce apare drept complicație a carenței de fier din anemia hipocromă feriprivă, poate interesa izolat absorbția fierului sau poate realiza un sindrom de malabsorbție generalizată, interesînd grăsimile, vitamina A, xiloza ș.a., la care se adaugă și microhemoragiile digestive, de natură să agraveze anemia cauzală. Substratul lezional rezidă într-o enteropatie difuză, caracterizată prin leziuni de duodenită cu atrofiie vilozitară (demonstrat prin biopsii de mucoasă intestinală), complet reversibilă sub tratament adecvat cu fier, ceea ce demonstrează rolul cauzal al carenței marțiale.

Alte complicații neinfecțioase ale anemiei hipocrome prin carență marțială de aport sînt prezentate în tabelul 37.

Tabelul 37

Alte complicații neinfecțioase ale anemiei hipocrome prin carență marțială de aport (29)

Neuropsihice

— Scăderea performanțelor școlare

● Substrat

— alterarea funcțiilor cognitive

— diminuarea atenției

— tulburări de comportament

● Tratamentul cu fier: efect salutar

— Întîrziere în dezvoltarea psihică (sechelă ?)

— Crize de apnee

— Edem papilar (HIC benignă)

Musculoscheletice

● Prin extrapolare de la adult, sub 11 g/Hb/100 ml apare:

— scăderea capacității maxime de efort,

— productivitatea și randamentul muncii fizice scade și ea.

● In plus: efect nefavorabil asupra consolidării fracturilor.

* Sindrom produs prin hipersensibilizare digestivă față de o componentă termolabilă conținută în laptele de vacă. Se poate traduce prin microhemoragii digestive repetate (30% din sugarii alimentați cu lapte de vacă) sau enteropatie exsudativă și se remite complet prin înlocuirea din dietă a laptelui de vacă.

3.2. Anemiile hipocrome hiposideremice prin deperdiție cronică de sânge

Este vorba de un grup de anemii hipocrome hiposideremice în care scăderea disponibilităților de fier pentru hemoglobinosinteză nu este urmarea unei carențe marțiale de aport, ci a unor pierderi de sânge, de obicei mici și repetate. În realitate este vorba nu numai de pierderi de sânge ca atare, ci într-un sens mai larg, de pierderi de fier sub diferite forme: sânge, hemoglobină (ex. hemoglobinurii), hemosiderină (ex. hemosiderinurii), transferină (ex. în sindromul nefrotic). Această modalitate particulară de producere a deficitului de fier (prin deperdiție) constituie trăsătura definitorie a întregului grup de anemii din această categorie și le conferă o caracteristică terapeutică esențială și anume: rezistența la terapia marțială și/sau tendința la recădere după obținerea vindecării.

Această particularitate evolutivă sub tratament subliniază întreaga importanță a acestui grup de anemii, care în practica curentă sînt mult mai rar întîlnite comparativ cu anemia hipocromă prin carență marțială de aport.

Ele pot interesa atît sugarul, cît și copiii de vîrste mai mari. La sugar, depleția rezervelor de fier este în general mai rapidă și mai severă, în timp ce diagnosticul etiologic poate rămîne o vreme necunoscut, ca urmare în special a frecvenței mai mari a anemiei hipocrome hiposideremice prin carență marțială de aport, la această vîrstă. Atenția este de obicei atrasă asupra diagnosticului real (deperdiție de fier), fie de lipsa de răspuns la terapia marțială, fie de tendința la recădere după o primă vindecare terapeutică. La copiii de peste 2 ani (preșcolari, școlari) prezența unei anemii hipocrome cu hiposideremie va ridica de la început suspiciunea unei deperdiții de fier, întrucît carența de aport la aceste vîrste devine o raritate.

3.2.1. Etiologie

Descoperirea cauzei primare (tabelul 38) care determină deperdiția de fier are în aceste anemii o importanță hotărîtoare din punct de vedere terapeutic, întrucît obținerea vindecării necesită nu numai refacerea rezervelor de fier ale organismului, ci și înlăturarea microhemoragiilor repetate sau pierderilor de fier sub alte forme (terapie etiologică).

Precizăm faptul că este vorba aici de pierderi de sânge mici și/sau repetate, capabile să antreneze în timp o negativare a balanței fierului (diminuarea rezervelor), cu apariția consecutivă a unei anemii hipocrome hiposideremice și nu de hemoragiile importante și unice, care antrenează o anemie acută posthemoragică, de regulă normocromă normocitară (cel puțin inițial).

În funcție de vîrsta la care sînt descoperite, aceste anemii hipocrome hiposideremice prin deperdiție de fier recunosc cauze diferite.

Astfel, în perioada perinatală principalele sedii ale deperdiției de sânge sînt placenta și cordonul ombilical. Este vorba de transfuzii

Tabelul 33

Etiologia anemiei hipocrome prin deperdiție cronică de sînge (adaptat după Ph. Lankowsky, 1980, 29)

A. Perinatal

1. Cauze placentare

Pierderi de sînge transplacentar, în circulația maternă („transfuzia” fetomaternală)

Transfuzia fetofetală (gemeni univitellini)

Sîngerări retroplacentare (ex.: dezlipire prematură de placenta)

Intraplacentar (tehnică defectuoasă de ligaturare a cordonului)

Placenta praevia (sîngerare ante- și/sau intranatală)

2. Cauze ombilicale

Ruptura cordonului (ex.: vasa praevia)

Secționare incorectă a cordonului

Exsanguinotransfuzie

B. Postnatal

1. Intestin

a) Anemia hipocromă hiposideremică „primară” (alterări funcționale intestinale ce determină microhemoragii digestive care agravează carența de fier inițială)

b) Hipersensibilitate la laptele de vacă integral (sindromul Wilson-Heimer-Lahey), cu posibilitatea unor microhemoragii izolate, sau în cadrul unei enteropatii exsudative complexe

c) Leziuni anatomice diverse: hernia hiatală, diverticulul Meckel, polipoza intestinală (cele trei cauze mai importante), varice esofagiene, ulcer, ileita terminală, duplicații intestinale, telangiectazia ereditară Rendu-Osler, hemoroizi, colita cronică, enteropatia exsudativă din afecțiunile intestinale primare, gastroenteropatia alergică, limfangiectazia intestinală, boli diareice cronice

d) Gastrite datorate administrării de aspirină, steroizi, indometacină, fenilbutazonă ș.a.

e) Parazitoze intestinale (ex.: tricocefaloză)

f) Purpura Henoch-Schönlein

2. Vezicula biliară: hemocolecistul

3. Pulmon: hemosideroza pulmonară, sindromul Goodpasture, anomalia de mobilizare a fierului din deficitul de Ig A

4. Epistaxisul recidivant

5. Hemoragiile genitale repetate și/sau prelungite în perioada pubertară

6. Rinichi: hemoglobinuria din hemolizele acute intravasculare, sindromul nefrotic (pierdere urinară de transferină), hemosiderinuria din hemolizele cronice intravasculare (ex. hemoglobinuria paroxistică nocturnă, hemoglobinuria „de marș”, la frig), hematuria persistentă (diferite cauze) ș.a.

7. Cord: mixomul intracardiac, proteze valvulare

8. Anomalii congenitale sau dobîndite ale homeostaziei determinînd sîngerări repetate, diferite

9. Circulația extracorporeală (ex.: hemodializa)

10. Prelevările repetate de sînge din unele boli cronice.

fetomaterne, fetofetale (gemeni univitellini), hematoame retroplacentare, placenta praevia, ruptura sau ligaturarea incorectă a cordonului, greșeli de tehnică a secționării cordonului (susținerea copilului într-un plan superior față de nivelul placentei de exemplu, favorizează transfuzarea unei cantități de sînge de la copil în vasele placentare), precum și exsanguinotransfuzia. Subliniem că se exclud din acest cadru hemoragiile închise de tipul cefalhematomului, bosei serosanguine, hematomului subcapsular hepatic ș.a., întrucît în aceste cazuri fierul rezultat din

liza cheagului redevine disponibil pentru hemoglobinosinteză (rezervele de fier ale organismului sînt conservate).

Postnatal, indiferent de vîrstă, sediul sîngerărilor este localizat în imensa majoritate a cazurilor la nivelul tubului digestiv.

Într-un număr limitat de cazuri este vorba de hemoragii cu sediul diferit (epistaxis recidivant, hematurie, menometroragii pubertare etc.), sindroame hemoragice difuze (diateze hemoragice diferite), pierderi de fier sub alte forme (hemoglobinurie, hemosiderinurie, eliminare crescută de transferină din sindromul nefrotic), pierdere de sînge secundar circulației extracorporeale (hemodializă, intervenții chirurgicale pe cord deschis) etc.

În ceea ce privește pierderile de sînge pe cale digestivă, care rămîn cauza cea mai frecventă a acestor anemii pe toată durata copilăriei (exceptînd primele zile de viață), ele pot fi aparente (hematemeză, melenă, rectoragii etc.) sau, dimpotrivă, așa cum se întîmplă de cele mai multe ori, rămîn inaparente clinic (hemoragii digestive oculte).

În acest din urmă caz una din premisele obligatorii ale diagnosticului o constituie formularea suspiciunii de hemoragie digestivă ocultă, ca atare. Abia din acest moment se pune problema demonstrării în sine a acestor hemoragii mici și repetate, recurgînd la o serie de mijloace chimice, radioizotopice etc., asupra cărora se va insista mai departe. Se convine în general a se împărți cauzele de microhemoragii digestive repetate în cauze medicale și cauze chirurgicale.

Dintre cauzele chirurgicale, trei sînt cele mai importante și anume: hernia hiatală (prin esofagită peptică secundară), diverticulul Meckel și polipii intestinali.

Hernia hiatală, una dintre cele mai frecvente cauze de hemoragii digestive repetate (de cele mai multe ori oculte) va fi suspectată în prezența oricărei anemii hipocrome hiposideremice, evoluînd la un sugar ce prezintă vărsături repetate. Diagnosticul se confirmă radiologic (tranzit baritat esofagogastric). Tratamentul este medico-chirurgical (permite vindecarea anemiei și previne constituirea unei stenoze esofagiene peptice).

În ceea ce privește diverticulul Meckel, diagnosticul său este deseori dificil, trebuînd să fie evocat ori de cîte ori este vorba de asocierea unor hemoragii digestive (chiar minime, sau oculte), cu prezența durerilor abdominale, de obicei vii, localizate periombilical, la un copil din primii ani de viață, cu anemie hipocromă hiposideremică ce nu poate fi explicată prin alte mecanisme (carență de aport, deturnare). Sîngerările se produc prin ulcerările și eroziunile ce apar, ca urmare a faptului că în 35% din cazuri diverticulul prezintă o mucoasă internă ectopică, de tip gastric (secreție acidă și peptică). Frecvent semiologia diverticulului Meckel este foarte săracă iar tranzitul baritat nu reușește decît rareori să evidențieze o imagine evocatoare. Scintigrafia cu tehnetiū poate evidenția prezența diverticulului Meckel numai în cazul în care acesta este tapetat cu o mucoasă de tip gastric (aceasta secretă în mod activ tehnetiū). În cazuri particulare urgența diagnosticului poate impune laparotomia exploratorie, care va constitui și primul timp al exerezei chirurgicale. Prezența unor polipi intestinali sîngerînzii, drept cauză de anemie hipocromă hiposideremică prin deperdiție cronică de sînge, este de asemenea frecventă și va trebui considerată în discu-

țiile de diagnostic etiologic. Sediul acestor polipi este deseori situat la nivelul segmentului terminal al colonului, ceea ce face ca hemoragiile să fie deseori evidente clinic (eliminare de sânge proaspăt, de culoare roșie, de obicei odată cu scaunul). Diagnosticul poate fi confirmat de obicei prin rectoscopie sau irigografie (examen în strat subțire cu dublu contrast) și numai rareori este necesară laparotomia exploratorie. Prezența unei lentiginoze la nivelul buzelor, pe mucoasa jugală, gingivală și uneori pe tegumentele piramidei nazale, miinilor, picioarelor, asociată unei polipoze intestinale (de regulă intestin subțire, însă uneori și stomac sau colon) definește sindromul Peutz-Jeghers (transmisie autosomal dominantă; debut în primă copilărie, prin manifestările cutaneomucoase) (fig. 37 și 38). Alte cauze chirurgicale mai rare de hemoragie digestivă repetată includ varicele esofagiene, ulcerul gastric și duodenal, angiomatoza intestinală, hemoroizii, telangiectazia ereditară ș.a. (vezi tabelul 38), toate avînd o frecvență mult mai mică comparativ cu precedentele.



Fig. 37. — Sindrom Peutz-Jeghers. Lentiginoză bucală: prezența de macule pigmentare de nuanță melanică peribucal și pe versantele cutanat și mucos al buzei inferioare.



Fig. 38. — Sindrom Peutz-Jeghers. Irigografie. Imagini de lipsă de umplere cu substanță de contrast, evidențiind prezența unor polipi intestinali voluminoși, la nivelul sigmoidului.

În grupul cauzelor „medicale” de hemoragii digestive mici și repetate, unele dintre cele mai frecvente sînt bolile diareice cronice sau recidivante. Ele conduc la anemie hipocromă hiposideremică atît prin microhemoragiile digestive pe care le determină, precum și prin malabsorbția fierului.

Anemia hipocromă prin carență marțială de aport constituie una din cauzele frecvente de microhemoragii digestive, care în acest caz nu



determină, ci complică și agravează anemia preexistentă, majorând deficitul de fier (cerc vicios). Această eventualitate este discutată pe larg într-un alt capitol (vezi „Complicațiile neinfecțioase” ale anemiei hipocrome prin deficit de aport de fier). Frecvența acestor microhemoragii digestive la sugarul cu anemie hipocromă prin carență marțială de aport este considerabilă: 50% din cazuri (în comparație cu 7%, în cazul loturilor de sugari normali). Pierderile digestive de sînge sînt mici și repetate și evoluează fie izolat, fie asociat unei enteropatii exsudative sau unui sindrom de malabsorbție, toate acestea avînd drept cauză comună carența de fier.

O altă cauză de asemenea frecventă de microhemoragii digestive repetate este sindromul Wilson-Lahey-Heiner, produs prin hipersensibilizare față de proteinele din laptele de vacă proaspăt și integral. Aceste microhemoragii digestive au putut fi demonstrate la 30% dintre sugarii alimentați cu lapte de vacă proaspăt și integral. Microhemoragiile sînt fie izolate, fie evoluează în cadrul unei enteropatii exsudative, antrenînd în ambele cazuri o anemie hipocromă hiposideremică, prin deperdiție cronică de sînge. Simpla înlocuire a laptelui de vacă cu preparate în pulbere* (chiar din lapte de vacă integral), ca și înlocuirea completă a oricărui preparat derivat din laptele de vacă cu preparate de „lapte” din soia, face ca aceste microhemoragii digestive să dispară (inclusiv o eventuală enteropatie exsudativă asociată).

Lista cauzelor capabile să antreneze deperdiție cronică de fier include un mare număr de situații patologice, însă ponderea lor statistică în realizarea unor astfel de anemii rămîne limitată (vezi tabelul 38).

3.2.2. Patogenie

Patogenia acestui tip de anemie este întrutotul similară anemiei hipocrome hiposideremice prin carență marțială de aport, de care nu se deosebește decît prin modalitatea de realizare a deficitului de fier, care în acest caz nu este urmarea carenței de aport, ci a pierderilor cronice de sînge, sau altor compuși conținînd fier. Se poate reține pentru nevoile unor estimări aproximative că deperdiția a 2 ml sînge echivalează cu pierderea unui miligram de fier.

Dacă o astfel de pierdere zilnică se prelungește timp de 3 luni, deperdiția de fier va deveni echivalentă cu 30% din rezervele totale de fier din momentul nașterii.

3.2.3. Tablou clinic, hematologic și biochimic

Manifestările clinice, hematologice și biochimice sînt și ele perfect superpozabile celor din anemia hipocromă hiposideremică prin carență marțială de aport.

* Întrucît sensibilizarea are loc față de o substanță termolabilă din laptele de vacă, procedeele industriale de obținere a laptelui praf suprimă posibilitatea sensibilizării.

Studii cu albumină marcată cu I^{131} arată că, de fapt, exsudarea intestinală diminuează doar prin înlocuirea laptelui de vacă cu lapte praf și că numai înlocuirea oricărui derivat din lapte de vacă cu „formule” din soia suprimă această enteropatie de hipersensibilizare.

Din punct de vedere clinic, tabloul asociază paloare cutaneomu-coasă, astenie, fatigabilitate, inapetență, sufluri cardiace, infecții repetate sau stări febrile prelungite, tulburări digestive trenante, atât infecțioase cât și neinfecțioase etc.

Hematologic se constată prezența anemiei microcitare cu hipocromie și prezența de anomalii morfologice eritrocitare (anulocite, celule „în semn de tras la țintă“, eliptocite). Scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului este totdeauna superioară scăderii numărului de hematii, de unde scăderea VEM și CHEM sub valorile minime normale pentru vîrstă. Reticulocitele sînt normale sau ușor scăzute. Medulograma (care nici în acest caz nu este indispensabilă diagnosticului) evidențiază o hiperplazie compensatorie a liniei eritroblastice (cu predominanța eritroblaștilor imaturi) iar colorația Perls evidențiază scăderea procentului de sideroblaști (eritroblaști conținînd granule de hemosiderină), sub limita inferioară a normalului (valori normale : 20—60%).

Din punct de vedere biochimic se constată hiposideremie, creșterea capacității totale de saturare a transferinei, scăderea coeficientului de saturare și valori ale feritinei în ser, de sub 10—12 ng/ml.

3.2.4. Explorări în scop etiologic

În planul explorărilor paraclinice, investigațiile vizînd punerea în evidență a deperdiției cronice de sînge vor trebui incluse imediat ce tabloul clinic sau evoluția anemiei sub tratament ridică această suspiciune.

Este vorba în special de următoarele situații : anemie hipocromă hiposideremică evoluînd la copii în vîrstă de peste 2—3 ani (la care carența de aport de fier devine foarte rară) sau lipsa de răspuns la terapia marțială corect condusă, precum și recăderea anemiei după o primă vindecare obținută prin tratament cu fier.

Confirmarea pierderilor de sînge poate necesita punerea în joc a unei largi game de explorări paraclinice, în funcție de sediul presupus al acestuia și de boala în cadrul căreia apare (vezi tabelul 38).

Cum în majoritatea cazurilor pierderile de sînge au loc la nivelul tractului gastrointestinal, se va încerca într-o primă etapă să se pună în evidență aceste microhemoragii.

Se folosesc în acest scop două tipuri de metode : chimice și izotopice.

Metodele chimice de evidențiere a prezenței sîngelui în scaun (reacții cu fenolftaleină, piramidon, benzidină, guaiac) prezintă numeroase inconveniente : dietă restrictivă cu eliminarea surselor de fier, timp de trei zile înainte și apoi pe toată durata celor cîteva determinări (care se fac într-un interval de 48 de ore de obicei); în această perioadă vor trebui suprimate toate manevrele care ar putea determina sîngerări digestive (periajul dinților, termometrizare rectală). Pe de altă parte, metodele chimice nu permit decît o apreciere calitativă a pierderii intestinale de sînge, neputînd diferenția pierderile patologice de cele fiziologice (în mod normal prin tubul digestiv se pierde zilnic cantități de sînge care variază între 0,17 și 2,5 ml).

Metoda izotopică permite, în schimb, aprecierea cantitativă a pierderilor digestive de sânge și nu necesită restricții de dietă. Tehnica constă în marcarea hematiilor bolnavului cu ^{51}Cr , reinjectarea lor și determinarea radioactivității scaunelor timp de 7 zile. Orice eliminare digestivă de sânge care depășește 2 ml/zi la sugar și 3 ml/zi la copilul mai mare trebuie considerată patologică.

Din momentul confirmării hemoragiilor digestive prin aceste metode, într-o etapă imediat următoare se va căuta să se precizeze sediul și cauza acestor hemoragii. Alegerea planului de investigații necesare va trebui totdeauna să aibă ca punct de plecare contextul clinic (manifestări clinice asociate), iar pe de altă parte să aibă în vedere frecvența comparativă a diferitelor cauze, în funcție de vârsta copilului.

Dependent de aceste criterii se va putea recurge, după caz, la următoarele mijloace de investigații :

- tranzit baritat gastrointestinal complet și minuțios ;
- irigoscopie, irigografie ;
- rectoscopie ; alte explorări endoscopice (ex. : fibroscopie) ;
- arteriografie selectivă ;
- scintigrafie cu tehnetiū ;
- explorarea completă a hemostazei, inclusiv funcțiile plachetare ;
- biopsie intestinală (diarei cronice, sindroame de malabsorbție) ;
- test Gordon, utilizând albumină marcată cu ^{131}I (în enteropatiile exsudative) ;
- evidențierea anticorpilor serici anti-betalactoglobulină bovină sau anticazeină ;
- laparoscopie sau laparotomie exploratorie ;
- ecografie abdominală ;
- tomodensitometrie ;
- eventual și altele.

Pentru cazul în care se ridică suspiciunea unor pierderi cronice de sânge (fier) cu mediu extradigestiv, explorările se vor face, de asemenea, ținând în funcție de cauza presupusă (vezi „Etiologie“, cap. 3.2.1.).

3.2.5. Tratament

3.2.5.1. Principii generale

Esențial pentru o terapie corectă este efortul pentru stabilirea unui diagnostic etiologic : cercetarea locului de pierdere a singelui și posibilitatea influențării — medicamentoase sau chirurgicale — a bolii de bază.

În acest sens sînt obligatorii practicarea unei anamneze amănunțite vizînd sediul posibil al sîngerărilor mici și repetate, practicarea examenului clinic complet și a testelor de laborator pentru hemoragii oculte (vezi capitolul consacrat diagnosticului anemiilor prin deperdiție marțială).

Pentru stabilirea etiologiei, sîntem nevoiți să apelăm de multe ori la metode specializate de diagnostic :

- examenul radiologic al tractului gastrointestinal, endoscopii digestive, examene radioizotopice (folosind hematii marcate cu ^{51}Cr sau

^{59}Fe) pentru depistarea sediului sîngerării, arteriografie selectivă, laparoscopie exploratorie (în cazul sediului probabil digestiv);

- explorarea completă a hemostazei în cazul sîngerărilor mucoase recidivante (cu care ocazie poate fi depistată o trombocitopatie sau o boală von Willebrand);

- examenul prin transiluminare a craniului, examenul fundului de ochi, tomografia computerizată axială și puncția subdurală exploratorie în cazul suspiciunii de hematom subdural cronic la sugar ș.a.

3.2.5.2. Aspectele practice ale terapiei

3.2.5.2.1. Utilizarea transfuziilor de sînge

Spre deosebire de anemiile posthemoragice acute, anemiile hipocrome hiposideremice prin deperdiție marțială sînt rezultatul unor sîngerări mici și repetate, se instalează insidios și sînt relativ bine tolerate, chiar în cazul unor valori scăzute ale hemoglobinei. În aceste condiții, indicațiile tratamentului transfuzional de urgență sînt limitate:

- anemie severă ($\text{Hb} < 4 \text{ g/dl}$);
- asocierea insuficienței cardiace congestive;
- necesitatea unei intervenții chirurgicale rapide pentru oprirea sîngerărilor (cînd este necesară atingerea unei valori a hemoglobinei de 9—10 g/dl care să facă posibilă efectuarea fără complicații a anesteziei generale).

Se preferă masa eritocitară, iar administrarea ei se face conform indicațiilor expuse la tratamentul anemiei hipocrome hiposideremice prin carență de fier (vezi 3.1.8.3.).

3.2.5.2.2. Tratamentul etiologic

Tratamentul cauzal — chirurgical sau medical — al sîngerărilor este esențial, fiind singurul în măsură să determine un răspuns corect al anemiei la feroterapie și să împiedice reșutele ulterioare.

3.2.5.2.3. Tratamentul marțial

Tratamentul marțial — după principiile expuse la anemiile hipocrome hiposideremice prin carență de fier (3.1.8.2.) — are o importanță secundară în comparație cu terapia etiologică. Subliniem că evoluția și prognosticul anemiei hipocrome hiposideremice prin deperdiție marțială sînt legate de boala de bază, care a determinat sîngerarea, ca și de posibilitatea influențării terapeutice a acestora cu metode chirurgicale sau medicale.

3.3. Anemii hipocrome prin deturnare marțială

3.3.1. Blocarea fierului în SRE (infecții cronice, boli inflamatorii cronice și boli neoplazice)

Este vorba de un tip de anemie potențial hipocromă (stadiile evolutive tardive), hiposideremică, cu etiologie multiplă, recunoscînd

ca principal mecanism de producere fixarea difuză a fierului în SRE într-o formă greu mobilizabilă, cu diminuarea consecutivă a posibilităților sale de utilizare în hemoglobinosinteză.

Această anemie prin deturnare marțială difuză din infecții cronice, boli cronice inflamatorii și neoplazii, aparține cadrului mai larg al anemiilor realizate prin mecanism de deturnare a fierului care în afară de această formă mai cuprinde anemiile prin deturnare din hemosideroza pulmonară (forme primitive, forme secundare) din atransferinemia congenitală (rarisimă), din hipotransferinemiile dobândite și din sindromul Shahidi-Nathan-Diamond.

În acest cadru, tipul de anemie la care ne referim se individualizează prin sediul anomaliilor de transfer a fierului, care este localizat la un nivel ce interesează schimburile dintre macrofagele medulare (încărcate cu fier) și eritroblaștii medulari care în contrast sînt foarte săraci în granule de hemosiderină (număr scăzut de sideroblaști) precum și schimburile dintre macrofage și plasmă (eliberare defectuoasă a fierului din țesuturi). Sechestrarea fierului nu interesează însă numai sectorul medular al SRE, ci este, așa cum s-a anunțat deja, difuză.

Această anemie se distinge atît de anemia hipocromă feriprivă (prin conținutul crescut de fier în organism, dar care se află într-o formă greu mobilizabilă spre sectorul eritroblastic), precum și de anemiile din tulburările primitive ale hemoglobinosintezei (sindroame talasemice, anemii sideroacrestice), întrucît posibilitățile medulare de hemoglobinosinteză sînt conservate.

Importanța practică a grupului anemiilor realizate prin mecanism de deturnare din infecțiile cronice, bolile cronice inflamatorii și bolile neoplazice rezidă în frecvența ridicată a cazurilor (sînt cele mai frecvente anemii după anemia hipocromă feriprivă), precum și în ineficiența tratamentului cu fier (vindecarea anemiei survine spontan, o dată cu vindecarea bolii cauzale).

3.3.1.1. Etiologie

Etiologia acestei anemii este foarte variată, cuprinzînd infecțiile cronice (bronșiectazia, osteomielita cronică, pielonefrita cronică etc.), care sînt cauzele cele mai frecvent întîlnite în practică, alături de o serie de boli cronice inflamatorii (RAA, ARJ, LES, colita ulcerosă, vasculite, sarcoidoză) precum și unele neoplazii (afecțiunea tipică este boala Hodgkin) (tabelul 39).

3.3.1.2. Patogenie

În ciuda etiologiei variate mecanismele producerii anemiei sînt comune și includ următoarele trei componente :

- 1 — prezența unei anomalii de eliberare a fierului din țesuturi (SRE);
- 2 — existența unei hemolize extracorporeale discretă dar certă;
- 3 — existența unui deficit de compensare medulară a anemiei (răspuns medular insuficient).

1. Anomalia de eliberare a fierului din SRE constituie cel mai important mecanism de producere a anemiei. Ea condiționează restrîn-

Tabelul 39

Etiologia anemiilor realizate prin mecanism de deturnare difuză a fierului

Infecții cronice bacteriene

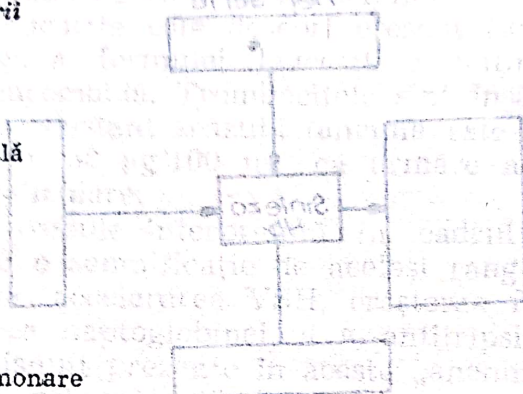
- Bronșiectazia
- Osteomielita cronică
- Endocardita bacteriană
- Pielonefrita cronică
- Tuberculoza

Boli cronice inflamatorii

- RAA
- ARJ
- Colita ulcerosă
- Enterita regională
- LES
- Vasculite
- Sarcoidoză

Boli neoplazice

- Boala Hodgkin
- Carcinoame pulmonare



gerea aportului de fier spre măduvă și realizarea unui aparent paradox: scăderea cantității de fier eritroblastic, în ciuda unor depozite crescute de fier în organism, atât în măduvă (sectorul reticular), cât și extramedular, fenomen ce definește însăși noțiunea de deturnare a fierului (fig. 39).

Deși se vorbește de o „activare” a celulelor SRE produsă prin boala cauzală, mecanismele intime care guvernează această stocare a fierului și dificultățile de eliberare din aceste depozite inactive, rămân necunoscute.

2. Existența unei discrete hemolize extracorporeale este certă în acest tip de anemie, așa cum o demonstrează scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (studii izotopice cu ^{59}Fe).

Semnele biologice de hemoliză sînt însă totdeauna absente. Mecanismul acestei hemolize extracorporeale este puțin cunoscut (SRE hiperactiv?).

3. Un alt mecanism de producere a anemiei constă în existența unei relative insuficiențe medulare. Într-adevăr, în aceste cazuri (infecții și inflamații cronice, boli neoplazice) răspunsul medular (amplarea hiperplaziei eritroblastice și efortul medular de compensare a anemiei), rămîne insuficient, pentru motive în parte necunoscute. Dacă în alte tipuri de anemie răspunsul medular poate atinge o producție de eritrocite reprezentînd pînă la de 6—8 ori volumul normal, în acest tip de anemie compensarea medulară nu depășește niciodată dublul valorilor normale. Acest deficit de compensare medulară a anemiei se explică în parte printr-o hiporeactivitate medulară cu reducerea încorporării fierului în hem (dovadă creșterea protoporfirinei eritrocitare libere, ca și în carența de fier), iar pe de altă parte printr-o producție scăzută de eritropoietină (de cauză necunoscută).

3.3.1.3. Tablou clinic

Tabloul clinic al acestor anemii prin deturnare cuprinde două categorii de manifestări: semnele proprii ale anemiei și semnele bolii de bază în cadrul căreia aceasta a apărut.

Semnele de anemie sînt totdeauna discrete, trecînd uneori neobservate, urmare a faptului că anemia este în mod constant moderată

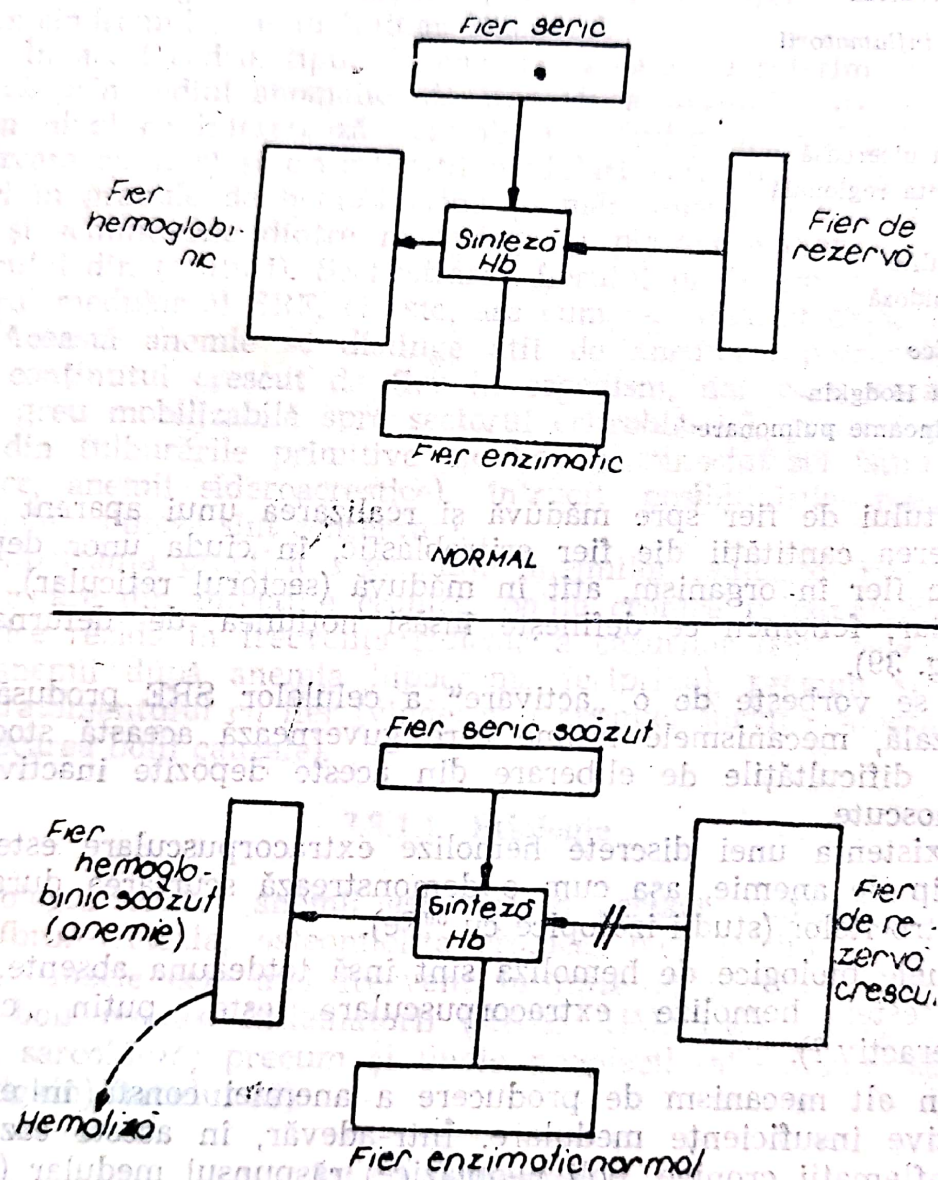


Fig. 39. — Schema mecanismului de deturnare a fierului în infecții cronice, inflamații cronice și boli neoplazice. Se remarcă creșterea fierului de rezervă, care devine inutilizabil în sinteza hemoglobinei, de unde scăderea cantității de fier hemoglobinic și sideremiei.

(nu realizează niciodată forme grave). Ele constau în paloare cutaneo-mucoasă, astenie, fatigabilitate, anorexie etc. Dimpotrivă, semnele bolii de bază domină tabloul clinic și sînt diferite, în funcție de etiologie (vezi tabelul 39).

3.3.1.4. Aspecte hematologice și biochimice

Valorile hemoglobinei se situează de obicei între 8,5 și 11 g/100 ml (este vorba de o anemie ușoară). Numărul de hematii și hematocritul scad și ele, însă proporțional cu scăderea valorilor hemoglobinei, ceea ce face ca anemia să rămână mult timp normocromă, normocitară. Numai în cazurile cu evoluție prelungită, anemia devine tardiv hipocromă, cu discretă anizocitoză și poikilocitoză. Reticulocitele sînt scăzute sau normale, iar semnele de hemoliză sînt biologic absente (excepție: scurtarea duratei de viață a eritrocitelor).

Numărul de leucocite este deseori crescut (uneori mult crescut) cu deviație la stînga a formulei leucocitare putînd să realizeze un aspect de reacție leucemoidă. Trombocitele sînt însă de obicei normale.

Sideremia este constant scăzută (anemia este hiposideremică)*, la valori de aproximativ 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, ca urmare a excesivei stocări a fierului în celulele reticulare.

Hiposideremia trebuie interpretată în cadrul sindromului biologic inflamator avînd o semnificație de același rang cu hiperfibrinemia, hiper- α_2 -globulinemia, accelerarea VSH, creșterea fracțiunii C_3 a complementului, creșterea haptoglobinei, a α_1 -antitripsinei ș.a., toate acestea fiind în mod obișnuit prezente în aceste „anemii inflamatorii”. Spre deosebire de anemia prin carență de fier cu care uneori se poate confunda (ambele sînt hipocrome și hiposideremice), anemia prin deturnare se însoțește de scăderea transferinei în ser (capacitatea totală de legare a fierului este scăzută la aproximativ 200 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). Această asociere dintre hiposideremie și scăderea capacității totale de legare a fierului este foarte caracteristică pentru anemia prin deturnarea fierului și o distinge net de anemia prin carență de fier, în care transferina (și implicit capacitatea totală de legare a fierului) sînt crescute constant. Cum însă scăderea transferinei este proporțional mai mică decît scăderea sideremiei, coeficientul de saturare cu fier a transferinei este scăzut (similar situației din anemia prin carență de fier).

Sub aspect dinamic scăderea sideremiei se instalează rapid după debutul bolii cauzale (în cadrul căreia apare anemia), în timp ce scăderea cantității de transferină din ser apare abia după cîteva săptămîni de la debut.

Feritina serică este de obicei crescută**.

Deficitul de sinteză a hemului poate fi obiectivat prin creșterea protoporfirinei eritrocitare libere (similar anemiei prin carență marțială), precum și prin studii izotopice. Astfel, dacă se administrează fier radioactiv fixat pe transferină, încorporarea sa medulară și apoi în eritrocitele circulante se face normal. Din contra dacă se administrează hemoglobină marcată cu ^{59}Fe încorporarea izotopului în eritrocitele circulante este defectuoasă (sub 50% din valoarea normală).

În măduva osoasă celularitatea poate fi normală sau crescută. În acest din urmă caz se constată o hiperplazie a seriei granulocitare

* Este vorba de o anemie „cu hiposideremie” și nu de una „prin hiposideremie” (G. Schaison, 1982).

** În cazurile în care deturnarea fierului survine la un subiect prealabil carentat în fier, feritina serică este scăzută, în timp ce transferina se găsește în limite normale.



(care explică apariția reacțiilor leucemoide, ce apar fără relație cu gravitatea bolii cauzale), precum și o hiperplazie eritroblastică (cu eritroblaști imaturi). Colorația Perls a frotiurilor de măduvă osoasă pune în evidență un aspect esențial, ce confirmă fenomenul de deturnare a fierului și anume, creșterea fierului în sectorul reticular, în contrast cu sărăcia sa în sectorul eritroblastic.

Principalele aspecte hematologice și biochimice din acest tip de anemie sînt prezentate în tabelul 40.

Tabelul 40

Aspecte hematologice și biochimice

Hb.: 8,5—11 g/100 ml (anemia nu este niciodată severă). NH și Ht scad proporțional.

- Anemia este normocromă normocitară.

- În evoluție poate deveni hipocromă (cu discretă anizocitoză și poikilocitoză)

Reticulocite: scăzute sau normale.

Semnele de hemoliză: absente (excepție ⁵⁹Fe).

Leucocitele: deseori crescute ± reacții leucemoide.

Trombocite: normale.

Sideremia: scăzută constant (~ 30 μg/100 ml).

Transferina: scăzută.

Capacitate totală de saturare: scăzută (~ 200 μg/100 ml).

Coeficient de saturare: scăzut.

Feritina serică: crescută

Excepție: cazuri în care deturnarea survine la un subiect prealabil carentat în fier.

În acest caz:

— feritina: scăzută;

— transferina: în limite normale.

Protoporfirina eritrocitară liberă: crescută.

Creșterea gammaglobulinelor, fracțiunii C₃, fibrinogenului, hepatoglobinei, alfa₁ — anti-tripsinei ș.a.

În măduva osoasă

- Celularitate normală (inclusiv seria roșie)

- Hiperplazia seriei granulocitare (frecvent)

- Colorația Perls

— creșterea cantității de fier în sectorul reticular, în contrast cu sărăcia sa în sectorul eritroblastic.

3.3.1.5. Evoluție. Prognostic

Evoluția anemiei depinde de durata și severitatea bolii cauzale. Prognosticul anemiei în sine este bun (reversibilitate totală o dată cu vindecarea bolii cauzale).

3.3.1.6. Tratament

Tratamentul are trei componente esențiale, de importanță inegală: tratamentul etiologic, administrarea de fier și transfuziile de sânge.

Tratamentul etiologic constituie principalul mijloc (controlul bolii cauzale face ca anemia să se vindece spontan).

Administrarea de fier rămâne în general ineficace (anemia este refractară la terapia marțială), exceptând perioada de convalescență a bolii, când aceasta devine utilă.

În ceea ce privește transfuziile de sânge, acestea nu corectează decât temporar anemia și nu sînt decât rareori indicate (cînd hemoglobina scade sub 7—8 g/100 ml și în special preoperator)*.

3.3.2. Tulburări de transfer ale fierului

În acest cadru se descriu :

- Atransferinemia congenitală
- Hipotransferinemia dobîndită
- Sindromul Shahidi-Nathan-Diamond.

3.3.2.1. Atransferinemia congenitală

Este o afecțiune ereditară extrem de rară (două cazuri publicate pînă în 1977, prima fiind descrisă de Heilmeyer la o fetiță de 7 ani).

Modul de transmitere : probabil autosomal recesiv sau dominant, cu expresivitate clinică variabilă.

Caracteristic în această afecțiune este scăderea extremă a transferinei la aproximativ 1% din valoarea normală sau chiar absența ei din plasmă.

Transferina (siderofilina) este o proteină (β_1 -globulină), transportoare a fierului în organism, avînd rol mai mult de agent distribuitor decît de transportor al fierului, pe care îl redă eritroblaștilor medulari („transportor inteligent“).

Consecințele absenței transferinei din plasmă se reflectă asupra sideremiei și utilizării fierului de către eritroblaști.

Hemoglobinosinteza nu mai este posibilă, fierul fixîndu-se în aceste condiții în organele de depozit realizînd supraîncărcarea ficatului, splinei, rinichilor, miocardului, pancreasului, tiroidei (hemosideroză secundară).

Clinic bolnavii prezintă hepatosplenomegalie și anemie hipocromă hiposideremică gravă, rezistentă la terapia marțială și la transfuzie.

Paraclinic se remarcă :

- Anemie gravă hipocromă și microcitară.
- Sideremie foarte scăzută : 9—30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.
- Capacitatea latentă de fixare a siderofilinei este mică sau foarte scăzută : 30—80 $\mu\text{g}\%$ (normal 250 $\mu\text{g}\%$).
- Mielograma evidențiază hiperplazie importantă a seriei eritroblastice cu absența totală a sideroblaștilor sau a granulelor de hemosiderină în celulele reticulare.
- Puncția biopsie hepatică evidențiază hipersideroza.
- Explorarea izotopică (^{59}Fe) arată că injectarea substanței radioactive este urmată de dispariția rapidă a radioizotopului din circulație,

* În funcție de natură bolii primare cauzale (vezi etiologia), mulți dintre acești bolnavi au indicația unor intervenții chirurgicale.

cu fixarea sa în ficat și splină. Captarea la nivelul măduvei osoase și încorporarea izotopului în hematii sînt foarte scăzute.

- Absența completă a transferinei.

La examenul anatomopatologic se observă supraîncărcarea cu fier a tuturor organelor, cu excepția măduvei osoase, unde fierul este absent.

Evoluția afecțiunii este cronică, severă, către ciroză hepatică.

Tratamentul constă în administrarea de plasmă, care conține hemosiderină (corectează sideremia, dar agravează hemocromatoza, ajungîndu-se la sfîrșit letal).

Importanța practică a afecțiunii este neglijabilă (afecțiune rară). Totuși boala are importanță teoretică întrucît aprofundează înțelegerea metabolismului marțial, demonstrînd că transferina este un element de distribuție electivă a fierului la măduva eritropoietică. În absența sa fierul este distribuit la întîmplare, în toate organele, care îl pot stoca, măduvei osoase revenindu-i o cantitate insuficientă.

3.3.2.2. Hipotransferinemii dobîndite

Scăderi ale transferinemiei pot apare nu numai în afecțiuni congenitale, dar și în afecțiuni dobîndite, fiind consecutive pierderilor de transferină, împreună cu alte proteine plasmatică, de la nivelul organismului.

În general, în aceste afecțiuni pierderile de proteine sînt parțial compensate prin stimularea sintezei de proteine de către organism, dar insuficient de rapide pentru a compensa pierderea.

Hipotransferinemia se poate realiza în diferite modalități :

- **Hipotransferinemia prin pierderi renale** se realizează în sindromul nefrotic.

În această afecțiune hipotransferinemia însoțește hipoalbuminemia existentă datorită proteinuriei selective, cu pierderea aproape exclusivă (peste 90%) de albumină.

Turnover-ul metabolic accelerat al albuminei, transferinei și IgG dovedește faptul că în producerea hipoalbuminemiei și hipotransferinemiei mai intervin și alți factori ca : pierderea intestinală și catabolismul excesiv al proteinelor.

Hipotransferinemia în sindromul nefrotic este cauză de anemie hipocromă și factor favorizant al infecțiilor.

- **Hipotransferinemia prin pierdere enterală** excesivă de proteine plasmatică apare în numeroase afecțiuni și nu ca o entitate specifică : „intestinul scurt“ (anatomic și funcțional), boala celiacă, limfangiectazia intestinală, sprue tropical, enterita regională, boala Whipple, infecții intestinale acute, enteropatii alergice, abetalipoproteinemia, gastrita hipertrofică gigantă (sindromul Menetrier), boala ulceroasă, colopatii (boala Hirschprung), deficiențe imunitare, carențe proteice, infecții cronice (prin diminuarea ratei de sinteză).

3.3.2.3. Sindromul Shahidi-Nathan-Diamond (anomalia congenitală a transferului fierului de pe transferină pe eritroblaști)

Este o afecțiune extrem de rară (s-au descris cîteva cazuri la gemeni), caracterizată prin tulburări ale transferului de fier transferi-

nic către eritroblaști. Clinic bolnavii prezintă hepatomegalie prin depunere de fier în ficat.

Această tulburare este cauza unei anemii microcitare și hipocrome, similară celei prin carență de fier, de care diferă prin faptul că sideremia este crescută, capacitatea totală de fixare a siderofilinei este normală sau crescută, sideroblaștii lipsesc din măduvă și fierul nu este depus în celulele reticulare medulare și în celulele Kupffer, ci în hepatocite.

Nu se cunoaște în ce constă defectul, dar s-a dovedit că celulele reticulare stochează normal aurul coloidal, transferina are o capacitate de transport nemodificată iar funcțiile receptoare ale celulelor reticulare și ale eritroblaștilor pentru fierul transferinic sînt nealterate.

3.3.3. Sechestrarea focală a fierului (tisulară, în afara sistemului reticuloendotelial)

În această categorie patogenică de anemii hipocrome hiposideremice se includ :

- Hemosiderozele pulmonare (hemosideroza pulmonară esențială, idiopatică și hemosiderozele pulmonare secundare)
- Sindromul Goodpasture
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Ele sînt caracterizate prin deturnarea fierului de la destinația sa principală — hemoglobinosinteza medulară — și fixarea sa în țesuturi (în afara sistemului reticuloendotelial), unde nu poate fi utilizat. Se deosebesc atît de anemiile prin tulburarea primitivă a eritropoiezei, deoarece posibilitățile de hemoglobinosinteză medulară sînt normale, cît și de cele prin carență marțială de aport, cantitatea de fier din organism fiind suficientă, dar neutilizabilă.

3.3.3.1. Hemosiderozele pulmonare

3.3.3.1.1. Hemosideroza pulmonară esențială (HPE)

Este o boală rară, caracterizată prin prezența hemoragiilor pulmonare intraalveolare recidivante, avînd drept consecință :

- apariția unei anemii hipocrome hiposideremice ;
- supraîncărcarea hemosiderinică importantă și ireversibilă la nivel pulmonar, cu evoluție spre fibroză pulmonară progresivă.

Este caracteristică, în general, copilului și adolescentului.

1. **Etiologia.** Este necunoscută ; studiile efectuate pînă în prezent nu au reușit evidențierea unor relații etiologice certe.

2. **Patogenia.** Deși mecanismele primare rămîn necunoscute, s-au emis mai multe ipoteze patologice :

a) **Ipoteza „distrofică“.** Conform acestei ipoteze boala s-ar datora unei distrofii primare a țesutului elastic pulmonar, conducînd la extensibilitate limitată a capilarelor pulmonare și producerea hemoragiilor prin diapedeză. Are la bază constatarea unei fragilități crescute a epitelului pulmonar, care se descuamează în lambouri, lăsînd capilarele pulmonare nude și fără protecție în lumenul alveolar.

S-a presupus, de asemenea, că producerea hemoragiilor alveolare recidivante s-ar datora unei agenezii sau malformații a anastomozelor arteriovenoase pulmonare cu presiune crescută secundar în capilarele pulmonare, dar această supoziție nu a putut fi dovedită histologic.

b) **Ipo-teza unei depozitări anormale a fierului.** Este în prezent părăsită, neputându-se dovedi o aviditate anormală, crescută, a țesutului pulmonar pentru fier, care să explice sechestrarea sa la acest nivel.

c) **Ipo-teza imunologică.** Conform unor date mai recente, lezarea capilarelor pulmonare responsabilă de producerea hemoragiilor intraalveolare recidivante și sechestrarea fierului la nivel pulmonar s-ar realiza prin mecanisme imunologice. Argumente în favoarea acestei ipoteze sînt :

- evoluția în pusee ;
- prezența eozinofiliei în sângele periferic al bolnavilor cu HPE ;
- prezența, deseori, a unui test Coombs pozitiv și demonstrarea prezenței aglutininelor reci în sângele bolnavilor cu HPE ;
- asocierea cu o nefropatie glomerulară autoimună (sindromul Goodpasture) ;
- coexistența posibilă cu alte boli cu patogenie autoimună (purpură reumatoidă, artrită reumatoidă juvenilă, poliarterită nodoasă, poliarterita trombozantă ș.a.) ;
- efectul favorabil, deși pasager, al corticoterapiei ;
- demonstrarea prezenței în serul bolnavului a precipitinelor antiproteine din laptele de vacă (vezi mai jos).

3. **Tablou clinic.** Boala asociază, în mod caracteristic, următoarele manifestări :

a) **Sindromul pulmonar.** Se manifestă prin :

- dispnee (de efort sau în repaus, agravându-se de obicei în pusee) ;
- wheezing ;
- tuse ;
- prezența — intermitentă — de spute hemoptoice sau mici hemoptizii recidivante. La sugar și copilul mic se pot nota vărsături cu conținut sanguinolent sau melenă, fiind de fapt hemoptizii înghițite ;
- cianoză ;
- hipocratism digital, în evoluție.

b) **Sindromul hematologic.** Constant, bolnavii prezintă paloare, uneori asociată cu subicter, apărînd în pusee concomitente cu cele respiratorii și însoțite de anorexie și fatigabilitate. Se notează, deseori, sufluri sistolice (anemice) și hepatosplenomegalie moderată.

4. **Date paraclinice.** Elementele esențiale pentru diagnostic sînt furnizate de :

a) **Explorarea aparatului respirator**

• **Radiografiile pulmonare** (fig. 40, 41, 42). Inițial se notează, în cursul puseelor respiratorii, diminuarea transparenței pulmonare, mai accentuată bazal, și intensificarea imaginilor hilare. De asemenea, caracteristic este faptul că, în cursul puseelor, imaginile radiologice se modifică rapid, adesea de la zi la zi.

Tardiv, între pusee, se notează prezența opacităților reticulonodulare, de mici dimensiuni, cu sediu de preferință perihilar (aspect

Fig. 40. — Hemosideroză pulmonară idiopatică la sugă (confirmare necropsică). Radiografie toracică de față. Se remarcă prezența opacităților micro- și macronodulare diseminate în ambele cimpuri pulmonare, cu respectarea ariei periferice (mantaua pulmonară). Asociat, accentuarea desenului hilar, (mai bine vizibil în dreapta) și interstițial, discret emfizem bazal, coaste orizontalizate, cord globulos.

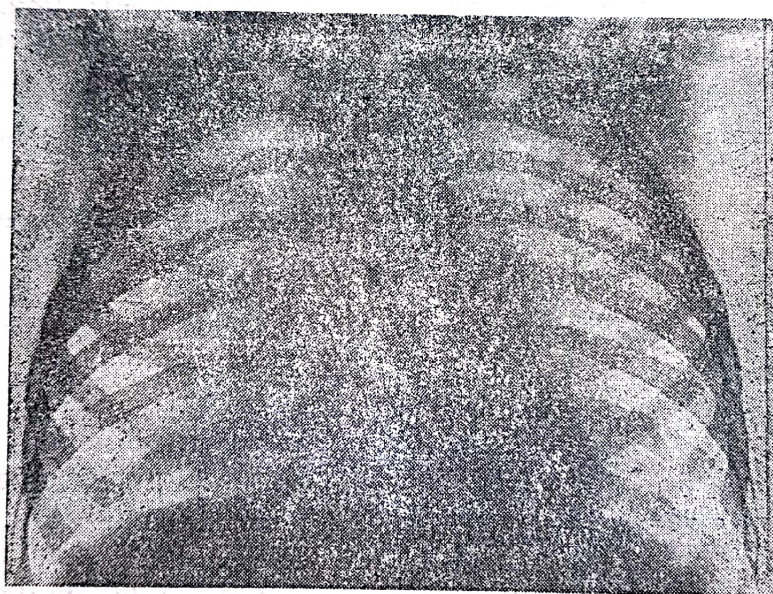


Fig. 41. — Hemosideroză pulmonară idiopatică la copil. Radiografie toracică de față. Accentuarea marcată a desenului hilar bilateral și întărirea interstițiului pulmonar, predominant în cimpurile pulmonare medii și superioare, peste care se suprapun numeroase microopacități de tonalitate subcostală, difuz distribuite. Discret emfizem bazal. Scizura superioară dreaptă vizibilă.

„pseudomiliar“). Acestea sînt uneori confluențe, realizînd opacități voluminoase, de formă pseudonodulară (aspect „pseudobronhopneumonic“).

Imaginile radiologice traduc, în evoluție, instalarea fibrozei pulmonare progresive.

- **Probele funcționale respiratorii.** Evidențiază prezența unei disfuncții ventilatorii de tip restrictiv, progresive, însoțite de hipoxemie arterială și semne atestînd instalarea unui bloc alveolocapilar (PaO_2 și $\text{SaO}_2 \downarrow$, modificări neinfluențate de inspirația de O_2 100%).

- **Examenul sputei.** Ca și examenul aspiratului traheal sau a lichidului de spălătură gastrică la sugă și copilul mic, examenul sputei

este de mare utilitate diagnostică prin demonstrarea prezenței hemosiderinofagelor (macrofage alveolare încărcate cu fier).

• **Explorarea radioizotopică.** Caracteristică este sechestrarea hematiilor marcate cu ^{59}Fe sau ^{51}Cr în plămân în timpul puseelor evolutive ale bolii.

• **Biopsia pulmonară.** Biopsia pulmonară transcutană sau după toracotomie evidențiază lumenul alveolar invadat de macrofage voluminoase, încărcat cu hemosiderină, îngroșarea progresivă a pereților alveolari cu depuneri de hemosiderină pe fibrele elastice, scleroză vasculară și anomalii ale fibrelor elastice din pereții capilarelor pulmonare (fig. 43, 44, 45, 46, 47).



Fig. 42. — Detaliu la fig. 3, evidențiind la nivelul cîmpului pulmonar superior drept un desen fin reticulogranitat, rezultat prin sumarea numeroaselor microopacități difuz distribuite, însă cu respectarea periferiei și accentuarea desenului interstițial. Desenul hilar apare net accentuat, cu prezența în vecinătatea hilului a cîtorva opacități macronodulare. Scizura superioară vizibilă.

minioase, încărcat cu hemosiderină, îngroșarea progresivă a pereților alveolari cu depuneri de hemosiderină pe fibrele elastice, scleroză vasculară și anomalii ale fibrelor elastice din pereții capilarelor pulmonare (fig. 43, 44, 45, 46, 47).

b) Explorarea hematologică.

• **Examenul sîngelui periferic** arată prezența unei anemii hipocrome microcitare. Reticulocitele sînt deseori crescute. În cursul puseelor se notează hiperleucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie.

• **Sideremia** este, de obicei, scăzută. Capacitatea latentă de saturare a transferinei este crescută, în timp ce nivelul feritinei serice este normal sau crescut.

• **Bilirubinemia** este crescută în cursul puseelor, urobilino-genul urinar fiind, de asemenea, crescut.

• **Probele pentru hemoragii oculte în scaun** pot fi pozitive datorită sîngelui (hemoptizii) înghițit.

• **Examenul măduvei osoase** evidențiază hiperplazia eritroblastică, cu absența sau diminuarea marcată a sideroblaștilor.

• **Cinetica fierului**, explorată prin studii radioizotopice, demonstrează prezența de modificări reversibile prezente în cursul puseelor evolutive:

- durată de viață a hematiilor scăzută;
- dispariția rapidă a izotopului radioactiv din plasmă, cu incorporare medulară, descrescînd pe măsură ce fierul radioactiv este încorporat în hematii;
- sechestrarea tisulară, pulmonară, a fierului radioactiv.

5. **Diagnosticul pozitiv.** Este stabilit pe baza următoarelor criterii:

Fig. 43. — Hemosideroză pulmonară idiopatică. Aspectul microscopic al plămînului. Zone de hemorâgie intraalveolară, cu prezența de pigment feric în hemosiderinofage intraalveolare și în peretele vascular.

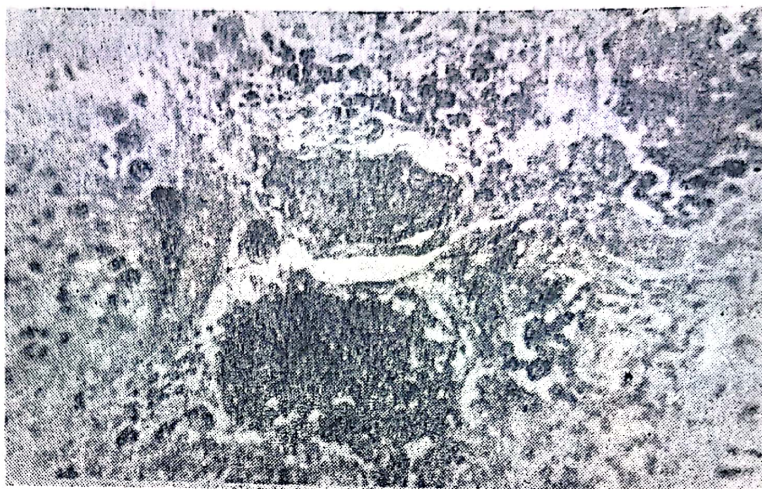


Fig. 44. — Hemosideroză pulmonară idiopatică. Aspect microscopic pulmonar. Depunere de pigment feric atât în perețele unui vas de mic calibru, cât și în septurile interalveolare, alături de prezența de hemosiderinofage.

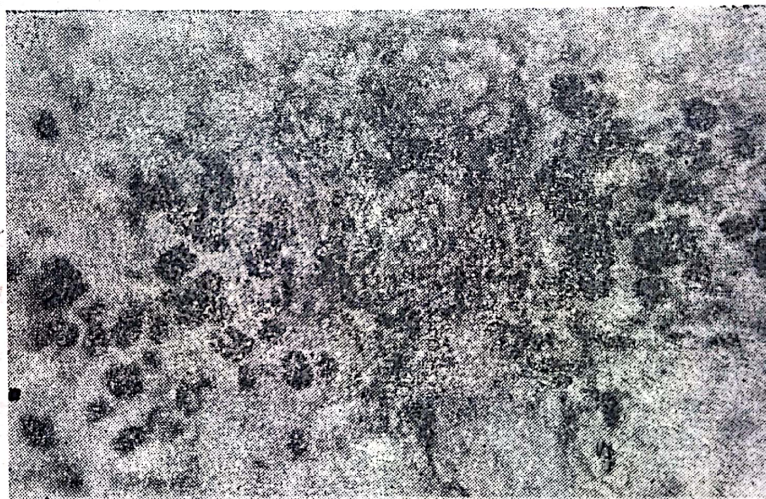
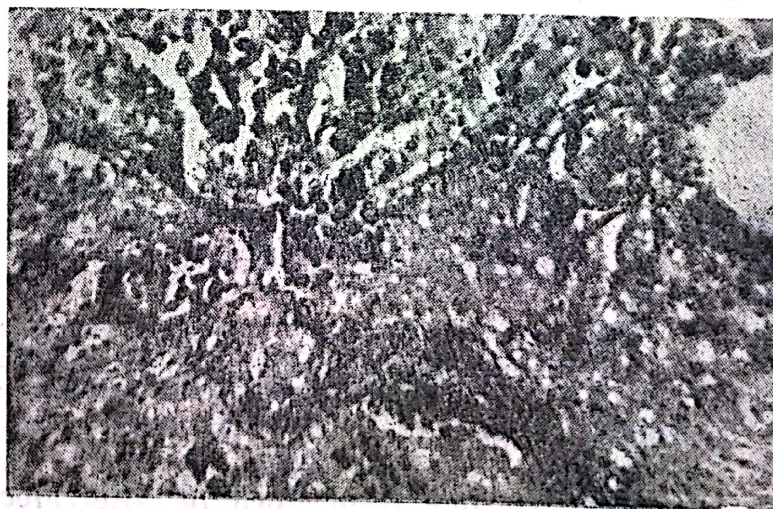


Fig. 45. — Hemosideroză pulmonară idiopatică. Aspect microscopic pulmonar. Aglomerare de hemosiderinofage intraalveolar; fibroza septurilor interalveolare.



- aspectul clinic (asocierea anemiei cu manifestări pulmonare recidivante, evidențierea sputelor hemoptoice și/sau hemoptiziilor recidivante în cursul puseelor respiratorii);

- explorările paraclinice, din care valoare crescută au : demonstrarea prezenței hemosiderinofagelor în spută, biopsia pulmonară și cinetica fierului studiată prin metode radioizotopice ;

- evoluția în puseuri.



Fig. 46. — Hemosideroză pulmonară idiopatică. Aspect microscopic pulmonar. Accentuată scleroză difuză în septurile interalveolare și în benzi groase perilobular.

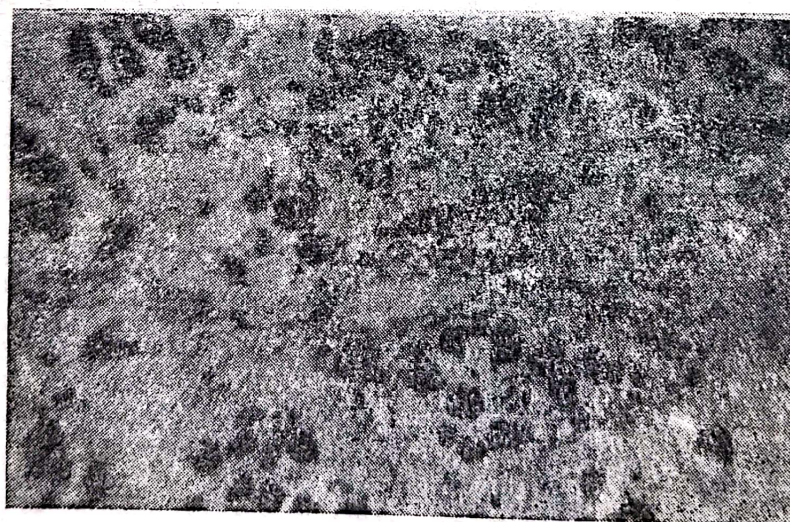


Fig. 47. — Hemosideroză pulmonară idiopatică. Aspect microscopic pulmonar. Aglomerare de hemosiderinofage în alveole. Depunere de pigment feric în peretele vascular.

6. Diagnosticul diferențial. Comportă diferențierea:

a) Manifestărilor respiratorii de alte afecțiuni pulmonare acute sau recidivante. În cursul puseelor evolutive, prezența febrei, tahipneei,



tahicardiei, a hiperleucocitozei, manifestărilor de insuficiență respiratorie, a anomaliilor radiologice, pune problema diferențierii de pneumoniile bacteriene.

Manifestările radiologice caracteristice comportă diferențierea altor etiologii posibile.

b) **Manifestărilor hematologice.** Diagnosticul diferențial al unei anemii hipocrome hiposideremice cronice, refractare deseori la terapia cu fier, este discutat în tabelele 35 și 36.

7. Forme clinice. Sînt descrise, în prezent, următoarele forme de hemosideroză pulmonară esențială :

a) **Forma „clasică“** (descrisă pe larg anterior).

b) **Sindromul Heiner.** Prezintă tabloul tipic al formei „clasice“, la care asociază :

- prezența de titruri serice foarte mari de precipitine față de diverși constituenți ai laptelui de vacă ;

- prezența de reacții cutanate de hipersensibilizare la diverse proteine ale laptelui de vacă ;

- prezența, în tabloul clinic, a altor manifestări legate de hipersensibilizarea la proteinele laptelui de vacă : rinita cronică, otită medie recurentă, simptome gastrointestinale (diaree cronică, sindrom de malabsorbție, întârziere în creștere).

În mod caracteristic, simptomele dispar la dieta de excludere și reapar după reintroducerea laptelui de vacă.

Această formă ar avea un prognostic mai bun ca alte forme de HPE, beneficiind de un tratament etiologic (răspuns pozitiv la dieta de excludere și încercările de hiposensibilizare).

Boala izolează un tablou particular, caracterizat prin aspect clinic, radiologic și hematologic caracteristic HPE, prezența de titruri mari în ser de precipitine față de proteinele laptelui de vacă și instalarea cordului pulmonar cronic ca urmare a hipertrofiei țesutului limfatic nazo-faringian. Răspunsul terapeutic la dieta de excludere este, de asemenea, pozitiv.

c) **Forma asociată cu miocardopatie** (atingerea cardiacă este evidențiată, de obicei, de prezența cardiomegaliei și a modificărilor ECG specifice sindromului miocardic).

d) **Sindromul Goodpasture** (vezi mai jos punctul 3.3.3.1.3).

8. Evoluție. Se descriu :

a) **Forme acute**, în care decesul survine de la primele pusee, în câteva săptămîni, prin manifestările respiratorii grave.

b) **Forme subacute.** Evoluția se face în pusee, spre deces în câteva luni prin insuficiență respiratorie progresivă.

c) **Forme cronice**, evoluind spre fibroză pulmonară, insuficiență respiratorie cronică, cord pulmonar cronic.

În formele subacute și cronice, în intervalul dintre pusee, semnele clinice și radiologice pulmonare dispar (exceptînd stadiile avansate), dar anemia și mai ales hiposideremia sînt permanente. În aceste forme, agravarea poate surveni în orice moment, fiind deseori fatală.

9. Tratament. În cursul puseelor, tratamentul constituie o urgență și constă în :

- transfuzii sanguine repetate pentru corectarea anemiei ;
- administrare de oxigen ;

- tratament tonicardiac ;
- administrare de cortizon parenteral sau **per os** în doze mari ;
- antibioterapie adecvată pentru combaterea suprainfecției pulmonare.

Între pusee, conduita terapeutică este următoarea :

- terapie marțială prelungită (după principiile expuse la cap. 3.1.8.2) ;
- corticoterapie prelungită în doze de întreținere (obținute prin tatonare, utilizându-se doza minimă dovedită a stăpîni hemoragiile intraalveolare) ;
- tratament imunosupresor prelungit (dar efectele secundare ale acestuia sînt redutabile !) ;
- regim de excludere a laptelui de vacă în dietă, cu utilitate dovedită doar în sindromul Heiner.

Utilizarea chelatorilor de fier s-a dovedit a nu avea rezultate, întrucît fierul sechestrat în histiocitele alveolare și depus pe fibrele elastice nu se mobilizează.

10. Prognostic. Prognosticul HPE este sever, aproximativ 1/2 din bolnavi decedează după o evoluție de 1—5 ani, ca urmare a hemoragiilor pulmonare și insuficienței respiratorii progresive. Așa cum s-a amintit anterior, forma clinică desemnată ca sindrom Heiner pare a avea un prognostic mai bun, evoluția putînd fi stăpînită de dieta de excludere și terapia hiposensibilizantă față de proteinele laptelui de vacă.

3.3.3.1.2. Hemosiderozele pulmonare secundare

Hemosiderozele pulmonare secundare se întîlnesc într-o serie de boli cardiovasculare caracterizate prin hipertensiune pulmonară, precum și în bolile de collagen și în bolile hemoragice.

Manifestările respiratorii și hematologice sînt similare acelorora din hemosiderozele pulmonare primare, dar sînt de obicei trecute pe planul al doilea de semnele bolii de bază.

Tabelul 41 înfățișează clasificarea etiologică a hemosiderozelor pulmonare la copil.

3.3.3.1.3. Sindromul Goodpasture

Este o afecțiune rară, considerată în prezent a face parte din rîndul hemosiderozelor pulmonare primare, ca o formă clinică particulară. Este caracteristică adultului tînăr, cazurile de la copil fiind excepționale.

Forma completă asociază :

- un tablou de hemosideroză pulmonară, de obicei de severitate mică (fig. 48) ;
- o glomerulonefrită rapid progresivă (nefrită hematurică cu evoluție rapidă spre insuficiență renală terminală, în general în 6—12 luni de la debutul bolii) (fig. 49, 50, 51, 52).

Imunologic, caracteristică este prezența — la studiile în imunofluorescență pe fragmentele tisulare obținute prin puncție biopsie renală — a anticorpilor antimembrană bazală glomerulară. S-a demonstrat

Clasificarea etiologică a hemosiderozelor pulmonare la copil

A. Hemosiderozele pulmonare primare

1. Forma clasică (hemosideroza pulmonară idiopatică)
2. Forma asociată cu hipersensibilizare la proteinele laptelui de vacă
3. Forma asociată cu miocardită
4. Sindromul Goodpasture (forma asociată cu glomerulonefrită rapid progresivă prin autoanticorpi antimembrană bazală glomerulară)

B. Hemosiderozele pulmonare secundare

a) Formele secundare bolilor cardiovasculare

1. Stenoza mitrală
2. Insuficiența ventriculară stângă cronică

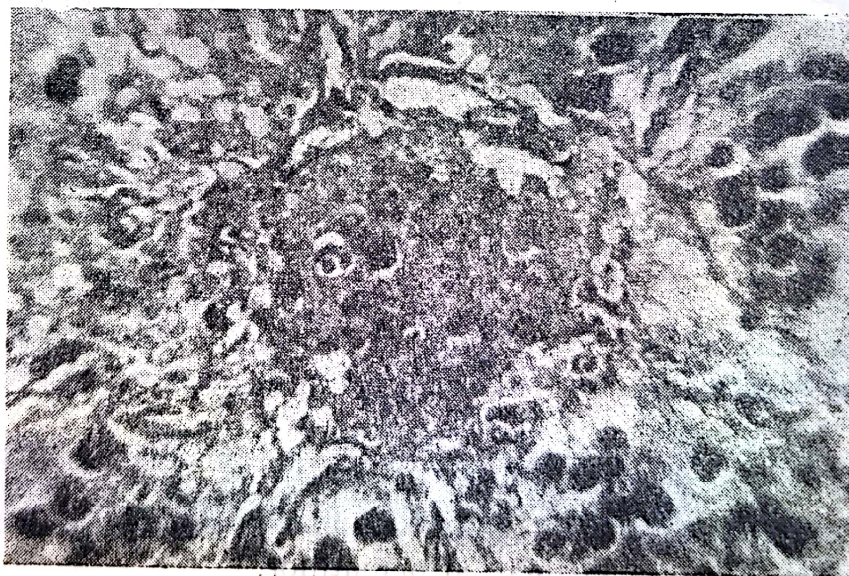
b) Formele secundare bolilor sistemice

1. Din bolile de collagen
 - LES
 - Poliarterită nodoasă
 - Artrita cronică juvenilă
2. Bolile hemoragice
 - Purpura anafilactoidă
 - Purpura trombocitopenică idiopatică

existența în comun a unor determinanți antigenici ai membranelor bazale glomerulare și ai membranelor bazale ale capilarelor alveolare, ceea ce sugerează un mecanism patogenetic comun. Etiologia este necunoscută.

Evoluția este severă, pe seama afecțiunii renale. Tratamentul constă, în principal, din măsuri simptomatice (corecția anemiei, tratamentul conservator al insuficienței renale cronice).

Fig. 48. — Sindrom Goodpasture. Aspect histopatologic pulmonar. Alveolă pulmonară încărcată cu hematii și cu prezența de hemosiderinofage. Proliferare fibrocolagenă în pereții alveolari.



Utilizarea terapiei imunosupresoare (singură sau în asociere cu plasmafereze repetate) este controversată: efectele asupra hemoragiilor pulmonare sînt prompte, dar evoluția glomerulonefritei nu este influențată semnificativ. Glomerulonefrita poate recidiya după transplant renal, dacă bolnavul se află într-o fază evolutivă (caracterizată prin prezența autoanticorpilor membrană bazală în serul bolnavului).

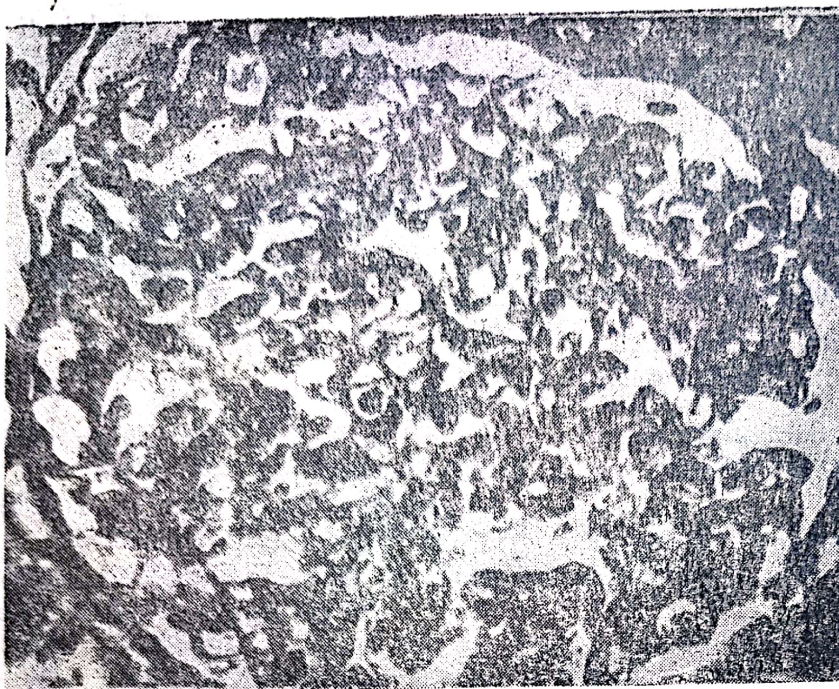


Fig. 49. — Sindromul Goodpasture. Nefropatie glomerulară. Leziuni proliferative difuze endocapilare (după Leonida Georgescu și colab., 1983).

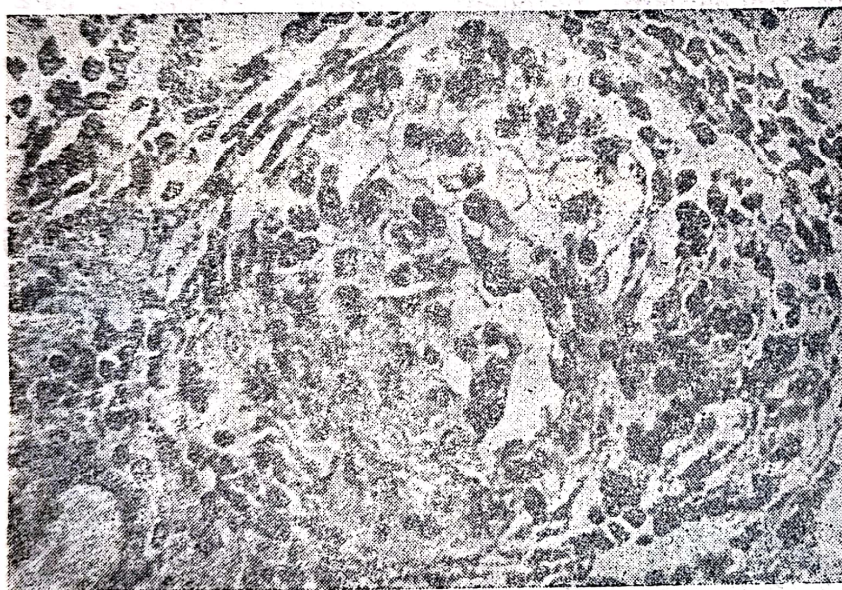


Fig. 50. — Sindromul Goodpasture. Nefropatie glomerulară. Semiluni segmentare cu sinechii ale capsulei glomerulare (după Leonida Georgescu și colab., 1983).

3.3.3.2. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

HPN este o categorie aparte de anemie hemolitică datorată unui defect intrinsec, cîștigat, al hematiilor.

1. **Etiopatogenie.** Conform datelor actuale, manifestările hematologice caracteristice ale bolii se datoresc extraordinarei sensibilități a hematiilor, leucocitelor polimorfonucleare și trombocitelor la acțiunea litică a complementului seric, activat pe calea clasică sau pe calea alternativă, properdinică.

Se crede că această sensibilitate crescută la acțiunea litică a complementului este expresia unei mutații genetice, cîștigate, care afec-

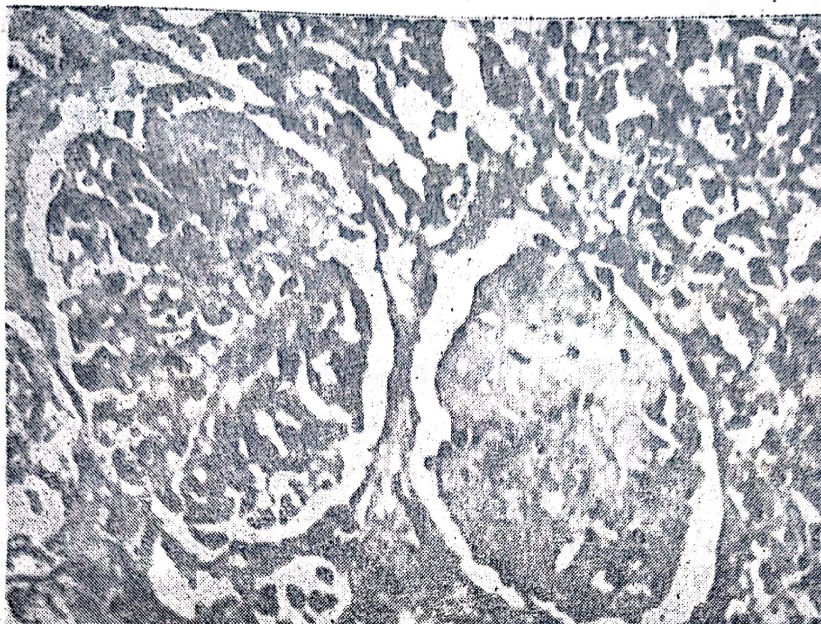


Fig. 51. — *Sindromul Goodpasture*. Nefropatie glomerulară. Hialinizări segmentare și globale ale glomerulilor (după Leonida Georgescu și colab., 1983).

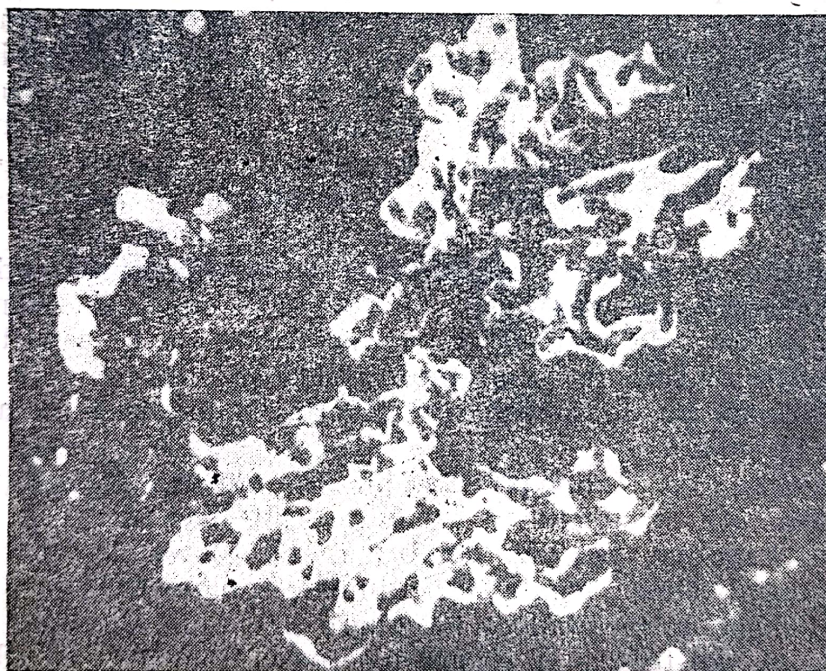


Fig. 52. — *Sindromul Goodpasture*. Depozite liniare de IgG de-a lungul MB glomerulare (după Leonida Georgescu și colab., 1983).

tează pool-ul de celule stem din măduva osoasă (mai precis celulele stem orientate spre seria mieleică, limfocitele bolnavului nefiind afectate). Pe baza unor date experimentale (realizarea unui tablou similar prin administrarea de substanțe cu radicali tiolici) s-a emis ipoteza că

expresia fenotipică a anomaliei genetice cîştigate ar fi la nivelul proteinelor membranei (eritrocitare, granulocitare, trombocitare) care conţin grupări SH importante. Anemia hemolitică se datoreşte distrugerii intravasculare crescute a hematiilor, iar hemoglobinuria este expresia hemolizei intravasculare.

2. Tablou clinic. Clinic, boala se caracterizează prin prezenţa unei anemii de grad variabil — de obicei normocitară şi normocromă — obişnuit asociată cu granulocitopenie şi trombocitopenie mai puţin severe.

Hemoglobinuria masivă poate fi absentă, prezentă doar intermitent, sau numai uşoară, subclinică, ceea ce explică dificultăţile diagnostice.

Hemosiderinuria este constantă — se datoreşte şi ea hemolizei intravasculare — şi explică pierderile crescute de fier, care pot fi cauza unei anemii hipocrome hiposideremice.

3. Tablou biologic. Două anomalii enzimatice pot fi socotite markeri biochimici ai afecţiunii: fosfataza alcalină leucocitară şi colinesteraza eritrocitară scăzute.

4. Diagnostic. Diagnosticul se stabileşte prin testul hemolizei în mediu acid (testul Ham-Dacie) sau prin testul hemolizei în prezenţa sucrozei.

Durata de viaţă a hematiilor marcate cu crom radioactiv este scăzută, dar mai puţin decît este de aşteptat pe baza severităţii anemiei, datorită existenţei unor populaţii eritrocitare heterogene (cu sensibilitate normală şi crescută la acţiunea litică a complementului seric).

5. Diagnostic diferenţial. Se face — prin demonstrarea testului Ham pozitiv — cu hemoglobinuria paroxistică la rece, reacţiile hemolitice posttransfuzionale, hemolizele traumatiche, cele datorate veninurilor de şerpi, toxinelor de Clostridium şi din arsurile severe, întinse.

Direfenţierea este mai dificilă faţă de o afecţiune ereditară rară — multinuclearitatea ereditară eritrocitară cu test Ham pozitiv (HEMPAS) — faţă de care HPN se deosebeşte prin aspectul eritroblastilor (multinucleari în sindromul HEMPAS), cît şi prin faptul că în acest sindrom nu se evidenţiază fixarea spontană a complementului cu liză in vivo*.

6. Evoluţie. Complicaţii. Se notează frecvenţa trombozelor venoase, atît în teritoriul venelor periferice, cît şi în teritoriile mezenterice, hepatice, portale, cerebrale. Se datoresc unei anomalii funcţionale trombocitare, legate de acţiunea complementului.

Posibil legat de trombozele vasculare în vasele sîngvine de calibru mai mic, se înregistrează şi crize dureroase lombare şi abdominale, similare aceloră din sicklemie.

În evoluţie se notează — relativ frecvent — apariţia aplaziei medulare sau a leucemiei acute mieloide, ceea ce susţine ipoteza afectării dobîndite a celulelor stem din măduva osoasă, afectare ce poate conduce spre HPN, aplazie medulară sau leucemie acută mieloică.

* Sensibilitatea crescută a hematiilor faţă de complement în HEMPAS se face numai în condiţiile activării căii clasice prin complexe imune, nu şi pe cale properdinică ca în HPN.

În unele forme, evoluția poate fi însă staționară sau spre ameliorare spontană.

7. Tratament. Tratamentul constă în :

- transfuzii de masă eritrocitară sau hematii spălate ;
- terapie marțială în caz de anemie hipocromă hiposideremică secundară sideruriei masive (trebuie însă precedată de transfuzie cu hematii spălate, deoarece feroterapia poate fi urmată de exacerbară hemolizei în condițiile unei stimulări eritroblastice masive, rezultând în acest caz un număr mare de hematii tinere, foarte sensibile la acțiunea complementului seric) ;
- terapie cu androgeni și doze mici de cortizon în cazurile de aplazie medulară ;
- terapie anticoagulantă (în caz de risc de tromboze, în special în perioada postoperatorie) ;
- splenectomie (utilitate discutabilă, riscuri considerabile).

4.1. Anemiile hipocrome hiposideremice netalasemice (anemii sideroblastice, anemii sideroclastice)

Evenimentul ultim în secvența patogenetică a oricărei anemii hipocrome constă în apariția unei disproporții între sinteza de hemoglobină și producția de eritrocite. Într-adevăr, în toate cazurile în care în cursul unei anemii hipocrome sinteza devine inferioară ritmului de producție a eritrocitelor, acestea se încadrează sub termenul de anemie hipocromă.

Pentru sinteza normală a hemoglobinei pe de altă parte este necesar fluxul în ritm constant a trei elemente fundamentale : protoferrina IX, fierul și globina, fiecare parvenind în interiorul eritroblastilor (celula specializată în sinteza de hemoglobină), dintr-o cale metabolică proprie (fig. 53). Este vorba de metabolismul fierului, metabolismul protoferrinei, iar în ceea ce privește globina de metabolismul proteinelor. În timp ce metabolismul fierului se desfășoară în celula eritroblastului (cu excepția etapelor ultime, de utilizare a sa în sinteza hemului), sinteza protoferrinei IX (care împreună cu fierul formează hemul), ca și a globinei, are loc în eritroblast și anume în mitocondrii (pentru protoferrina) și ribozomi pentru globina.

Abia sinteza în sine a hemoglobinei presupune sinteza în două etape ale hemului (prin îndopărarea fierului în molecula de protoferrina IX) și apoi legarea a patru grupuri hem cu molecula de globină (formată la rândul său din patru lanțuri polipeptidice de perechi două câte două). În raport cu aceste două etape metabolice ultime, trei pot fi considerate ca pot determina un deficit de hemoglobină și anume : 1) aportul insuficient de fier la nivelul reacției de sinteză a protoferrinei IX, 2) aportul insuficient de aminoacizi la nivelul reacției de sinteză a globinei, 3) tulburări de absorbție intestinală, prin deturarea mecanismului de transport a fierului a.s.).

4. Anemiile hipocrome hipersideremice

4.1. Anemiile hipocrome hipersideremice netalasemice (anemii sideroblastice, anemii sideroacrestice)

Evenimentul ultim în secvența patogenică a oricărei anemii hipocrome constă în apariția unei disproporții între sinteza de hemoglobină și producția de eritrocite. Într-adevăr, în toate cazurile în care în cursul unei anemii, hemoglobinosinteza devine inferioară ritmului de producție a eritrocitelor, acestea se încarcă slab cu hemoglobină și apare hipocromia.

Pentru sinteza normală a hemoglobinei pe de altă parte este necesar fluxul în ritm constant a trei elemente fundamentale: protoporfirina IX, fierul și globina, fiecare parvenind în interiorul eritroblastilor (celula specializată în sinteza de hemoglobină), dintr-o cale metabolică proprie (fig. 53). Este vorba de metabolismul fierului, metabolismul porfirinelor, iar în ceea ce privește globina, de metabolismul proteinelor. În timp ce metabolismul fierului se desfășoară în afara eritroblastului (cu excepția etapei ultime, de utilizare a sa în sinteza hemului), sinteza protoporfirinei IX (care împreună cu fierul formează hemul), ca și a globinei, are loc în eritroblast și anume în mitocondrii (pentru porfirine)* și ribozomi pentru globină.

Sinteza în sine a hemoglobinei presupune sinteza într-o primă etapă a hemului (prin incorporarea fierului în molecula de protoporfirină IX) și apoi legarea a patru grupări hem cu molecula de globină (formată la rândul său din patru lanțuri polipeptidice, perechi două câte două).

În raport cu aceste două etape metabolice ultime, trei pot fi cauzele care pot determina un deficit de hemoglobinosinteză și anume:

1) aportul insuficient de fier la nivelul reacției de sinteză a hemului (anemiile hipocrome prin carență marțială de aport, prin deperdiție, tulburări de absorbție intestinală, prin deturnare, prin tulburări de transport a fierului ș.a.);

* Unele dintre etapele sintezei.

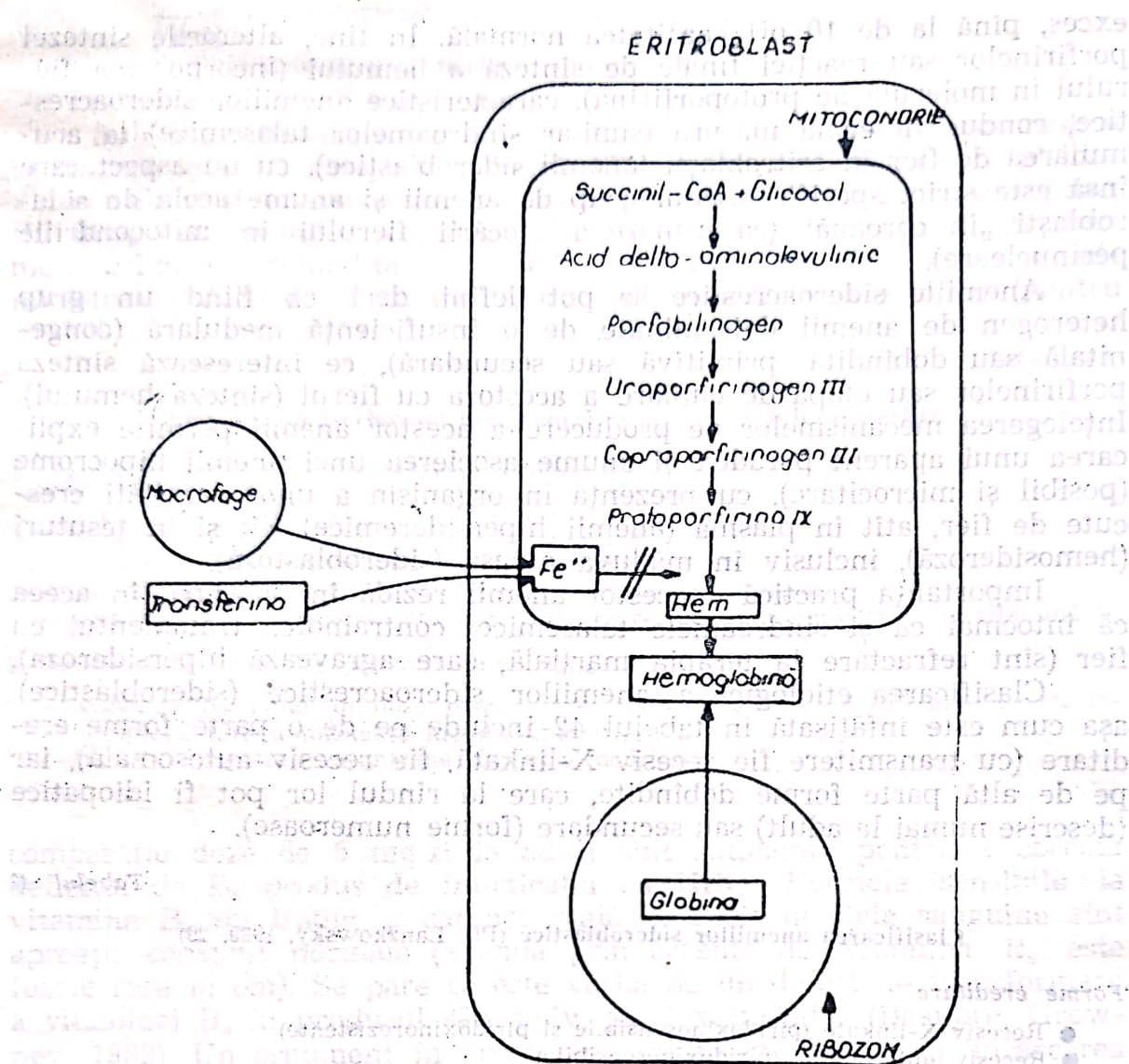


Fig. 53. — Reprezentare schematică a sintezei hemoglobinei în eritroblast, evidențiind cele trei componente de bază și anume: protoporfirina (sintetizată în parte în mitocondrii), fierul (împreună cu care formează hemul) și globina (sintetizată în polisomul eritroblastic).

2) deficitul de sinteză a lanțurilor polipeptidice ale moleculei de globină (sindroamele talasemice; anemii hipocrome hipersideremice talasemice);

3) deficitul de sinteză a porfirinelor sau deficitul cuplării fierului cu protoporfirina IX (deficit al hemsintetazei), ambele conducând la apariția așa-numitelor anemii sideroacrestice (anemii hipocrome hipersideremice netalasemice).

În realitate cele trei anomalii separate schematic anterior, se intercondiționează reciproc. Astfel, absența globinei din sindroamele talasemice perturbă sinteza hemului, împiedicând combinarea fierului cu protoporfirina. În eritroblaști se va acumula ca urmare atât fierul nevalorificat (sideroblaști), cât și protoporfirina. Absența fierului împiedică sinteza hemului și determină acumularea de protoporfirină în



exces, pînă la de 10 ori cantitatea normală. În fine, alterările sintezei porfirinelor sau reacției finale de sinteză a hemului (încorporarea fierului în molecula de protoporfirină), caracteristice anemiilor sideroacrestice, conduc în egală măsură (similar sindroamelor talasemice) la acumularea de fier în eritroblaști (anemii sideroblastice), cu un aspect care însă este strict specific acestui grup de anemii și anume acela de sideroblaști „în coroană” (ca urmare a stocării fierului în mitocondriile perinucleare).

Anemiile sideroacrestice se pot defini deci ca fiind un grup heterogen de anemii determinate de o insuficiență medulară (congenitală sau dobîndită, primitivă sau secundară), ce interesează sinteza porfirinelor sau etapa de cuplare a acestora cu fierul (sinteza hemului). Înțelegerea mecanismelor de producere a acestor anemii permite explicarea unui aparent paradox și anume asocierea unei anemii hipocrome (posibil și microcitare), cu prezența în organism a unor cantități crescute de fier, atît în plasmă (anemii hipersideremice), cît și în țesuturi (hemosideroză), inclusiv în măduva osoasă (sideroblastoză).

Importanța practică a acestor anemii rezidă în principal în aceea că întocmai ca și sindroamele talasemice, contraindică tratamentul cu fier (sint refractare la terapia marțială, care agravează hipersideroza).

Clasificarea etiologică a anemiilor sideroacrestice (sideroblastice), așa cum este înfățișată în tabelul 42 include pe de o parte forme ereditare (cu transmitere fie recesiv X-linkată, fie recesiv autosomală), iar pe de altă parte forme dobîndite, care la rîndul lor pot fi idiopatice (descrise numai la adult) sau secundare (forme numeroase).

Tabelul 42

Clasificarea anemiilor sideroblastice (Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

Forme ereditare

- Recesiv X-linkate (piridoxinosensibile și piridoxinorezistente)
- Recesiv autosomale (piridoxinosensibile)

Forme dobîndite

- Idiopatice (piridoxinosensibile, piridoxinorezistente)
- Secundare
 - Medicamente
 - Tuberculostatice : izoniazidă, cicloserină
 - Cloramfenicol
 - Plumb
 - Alcool
 - Citotoxice : azot-muștar, azathioprină
 - Boli hematologice
 - Leucemii
 - Policitemia vera
 - Anemii hemolitice
 - Anemii megaloblastice
 - Boli neoplazice
 - Limfoame maligne (hodgkiniene, non-hodgkiniene)
 - Carcinoame
 - Boli cronice inflamatorii
 - ARJ
 - Poliarterita nodoasă
 - Infecții
 - Boli diverse

Mixedem, tireotxicoză
Uremie
Porfirie eritropoietică, porfirie cutanea tardă

Sub aspectul răspunsului la vitamina B₆, anemiile sideroacrestice se împart în două categorii (tabelul 43): anemii sideroacrestice piridoxinosensibile și anemii sideroacrestice piridoxinoinsensibile. Aproximativ 50% din anemiile sideroacrestice ereditare și o parte dintre formele primitive dobândite se dovedesc piridoxinosensibile când se administrează doze de vitamina B₆ de ordinul a 250—300 mg/zi (pentru

Tabelul 43

Clasificarea Gerhmann (patogenică) a anemiilor sideroacrestice

1. Anemii sideroacrestice piridoxinosensibile

- după proba de încărcare cu L-triptofan
- crește excreția urinară de acid xanturenice,
- scade eliminarea urinară de coproporfirine
- efectul favorabil al vitaminei B₆ (regresia tuturor anomaliilor)
- recăderea bolii la câteva săptămâni după întreruperea administrării de vitamină B₆

2. Anemii sideroacrestice piridoxinoinsensibile

- vitamina B₆, chiar în doze mari, nu antrenează decât o ușoară ameliorare, incompletă, fără a influența metabolismul fierului
- proba cu triptofan nu antrenează nici o modificare.

comparație doze de 5 mg/zi la adult sînt suficiente pentru a corecta deficitul de B₆ produs de intoxicația cu HIN). Formele sensibile la vitamina B₆ nu traduc o carență reală, întrucît nivelele sanguine sînt aproape constant normale (anemia prin carență de vitamina B₆ este foarte rară la om). Se pare că este vorba de un defect de transformare a vitaminei B₆ în produsul său activ, piridoxalfosfatul (Beaupré, Growney, 1962). Un argument în acest sens constă în faptul că încărcarea cu triptofan în aceste forme în care lipsește piridoxina activă duce la creșterea eliminării urinare a unor produși intermediari: kinurenina, acidul xanturenice ș.a.

În ceea ce privește anemiile sideroblastice secundare, acestea, spre deosebire de precedentele (forme congenitale și forme primitive dobândite) sînt complet reversibile în măsura în care boala cauzală poate fi tratată și se obține vindecarea. Cele mai importante dintre aceste forme sînt forma indusă de HIN și formă din intoxicația cronică saturnină, asupra cărora se va reveni.

Principalele caracteristici hematologice și biochimice ale anemiilor sideroacrestice (sideroblastice) sînt prezentate în tabelul 44 (după Ph. Lanzkowsky, 1980).

În ordinea relațiilor succesive de cauzalitate, fenomenele se petrec în felul următor:

— reducerea încorporării fierului în globulele roșii, ca urmare a anomaliei de bază, ce interesează sinteza porfirinelor sau a etapei ultime de sinteză a hemului. Acest fenomen este demonstrat prin studii de ferocinetică cu ⁵⁹Fe;

— consecințele imediate ale acestei anomalii sînt două, și anume, apariția unei anemii hipocrome (cu normo- sau microcitoză, anizocitoză, poikilocitoză și cu caracter hiporegenerativ) iar, pe de altă parte, acu-

Tabelul 44

Caracteristicile anemiilor sideroblastice (Ph. Lanzkowsky, 1980, 29)

1. Anemie hipocromă, normo- sau microcitară cu marcată anizocitoză și poikilocitoză și caracter hiporegenerativ.
2. Fragilitate osmotică crescută din cauza hipocromiei.
3. Fierul seric normal sau crescut iar capacitatea totală de legare a fierului este saturată (coeficient de saturare crescut).
4. Feritina serică crescută.
5. Anemia nu răspunde la terapia cu fier.
6. Medulograma evidențiază :
 - hiperplazie eritroidă ;
 - colorația Perls : număr crescut de sideroblaști (normoblaști care conțin fier), cu aspect „în coroană“ (>80%).
7. Studii de ferocinetică : marcată reducere a incorporării fierului în globulele roșii.
8. Durata de viață a hematiilor : normală sau ușor redusă.
9. Hemosideroză marcată ce poate duce la hemocromatoză.
10. Hb F este absentă sau ușor crescută iar Hb A₂ este normală (spre deosebire de beta-talasemie).

mularea de fier atît în ser (sideremie crescută, coeficient de saturare de asemenea crescut), precum și în țesuturi (hemosideroză, hemocromatoză) inclusiv în măduvă (eritroblaști „în coroană“ în procent de peste 80% evidențiabili prin colorația Perls) (fig. 54) ;

— ca urmare a unor depozite tisulare de fier crescute feritina serică este totdeauna crescută ;

— pe de altă parte, ca urmare a caracterului hipocrom al anemiei hematiile au o fragilitate osmotică crescută. Durata de viață a hematiilor este de obicei normală (deși poate fi uneori scăzută) ;

— întrucît este vorba de o anemie hipersideremică, cu capacitate totală de legare a fierului saturată, anemia nu răspunde la terapia marțială care, dimpotrivă, poate agrava hemosideroza ;

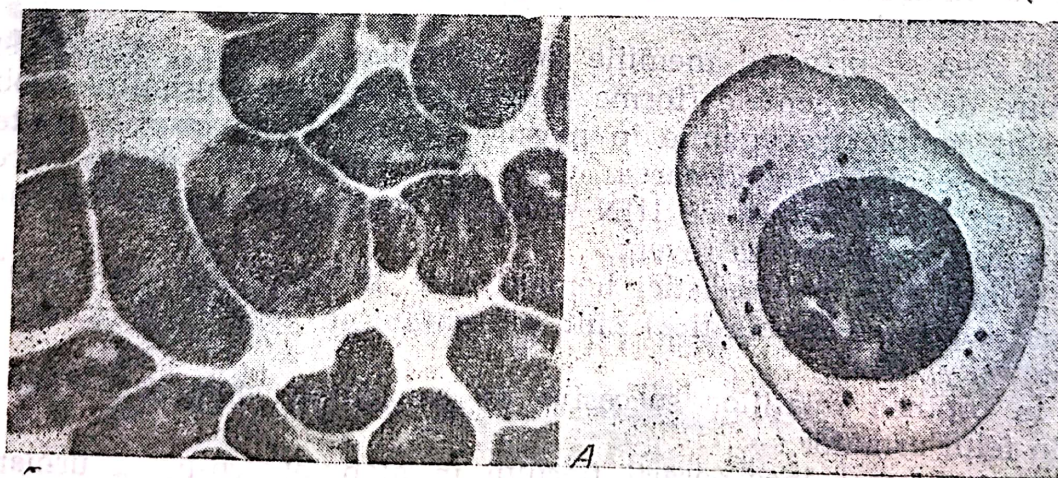


Fig. 54. — A. Sideroblast patologic. Colorație Perls pentru hemosiderină și colorație de contrast cu safranină. Granulele de fier, colorate în albastru, sînt numeroase și mari, unele ovalare.

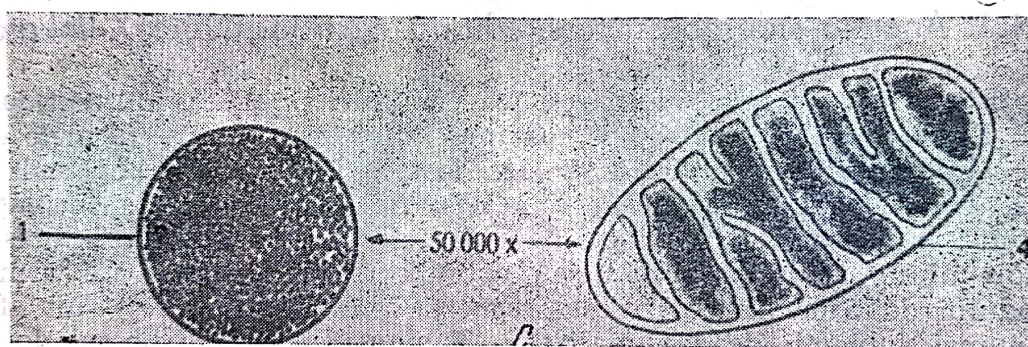
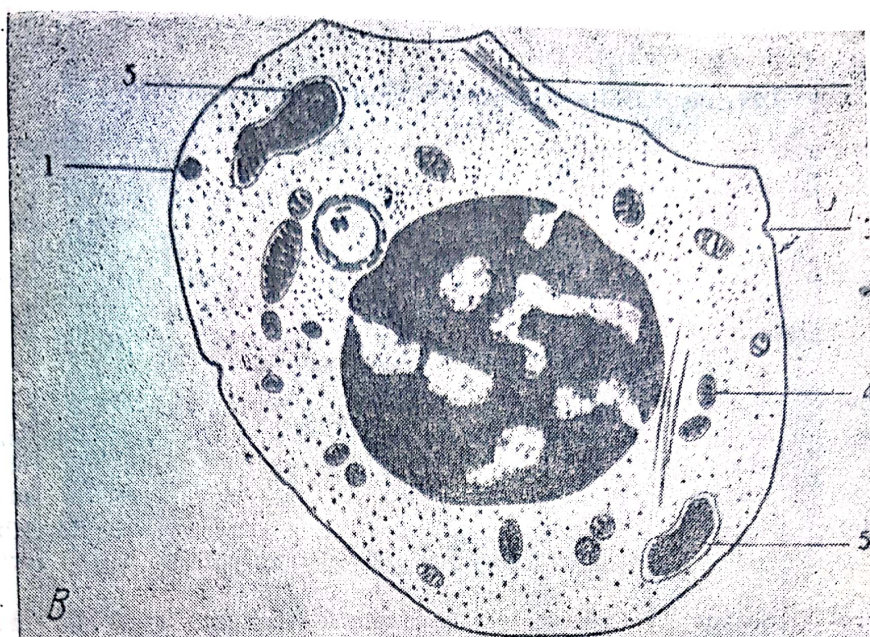


Fig. 54. — B. Examinarea la microscopul electronic arată prezența de siderozomi (1), mitocondrii cu fier (4) și incluzii patologice (5). Microtubulii (2) au un aspect normal. Rofeocitoza (3) este crescută. C. În stînga, un siderozom plin cu feritină. În dreapta o mitocondrie plină cu miceli de fier (după M. Bessis, 1977).

— spre deosebire de sindroamele talasemice, cu care se aseamănă din multe puncte de vedere, așa cum s-a putut urmări (anemii hipocrome hipersideremice, cu sideroblastoză medulară, refractare la tratament cu fier etc.), în aceste forme (anemii sideroacrestice) hemoglobina „F” este absentă, hemoglobina „A₂” este normală iar sideroblaștii medulari au aspect caracteristic („în coroană”).

Principalele probleme ale diagnosticului diferențial în anemiile sideroblastice sînt limitate în esență la necesitatea separării acestor forme din cadrul mai larg al anemiilor hipocrome (tabelul 45).

În continuare vor fi prezentate succint anemia sideroblastică ereditară, forma X-linkată (cea mai importantă dintre formele ereditare) precum și două dintre cele mai importante forme dobîndite, secundare: forma secundară administrării de HIN și forma din intoxicația cronică saturnină.

Tabelul 45

Diagnosticul diferențial al anemiilor hipocrome (29)

	VEM	Fier seric	Capacitate totală de legare a fierului	Depozite de fier	Feritină serică	Alte caracteristici
Normal	80-100 μ^3	80-100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	250-400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Normal	Normală	
Deficit de fier	Scăzut	Scăzut	Crescută	Absente	Scăzută	
Infecții cronice	Normal sau scăzut	Scăzut	Scăzută	Normale sau crescute	Normală sau crescută	Simptomele bolii primare
Talasemii (deficit de sinteză a globinei)	Scăzut	Crescut	Normală	Crescute sau normale	Crescută	Hb A ₂ sau F crescute
Anemii sideroblastice (deficit de sinteză a hemului)	Scăzut sau crescut	Crescut	Normală	Crescute	Crescută	În măduvă sideroblaști „în coroană“

4.1.1. Anemia sideroblastică ereditară cu transmitere X-linkată

Este prima anemie sideroacrestică comunicată în literatură (Cooley, 1945; Rundles și Falls, 1946) și cea mai importantă dintre formele ereditare. Eponimul „sideroacrestică“ i-a fost atribuit câțiva ani mai târziu de către Heilmeyer. Mecanismul său de producere este incomplet precizat: ar fi vorba după cât se pare de un deficit enzimatic interesând aminolevulinic acid-sintetaza și/sau coproporfirin-reductaza. Ca urmare a modului de transmitere (recesiv legat de cromozomul „X“) sînt afectați numai subiecții de sex masculin. Tabloul clinic este destul de sărac uneori, traducîndu-se prin paloare, ca semn principal, alături de alte semne clinice de anemie, la care se poate asocia o moderată hepatosplenomegalie. Hematologic anemia este hipocromă, hipersideremică și hiporegenerativă (reticulocite scăzute). Medulograma evidențiază hiperplazie eritroblastică și, mai ales, prezența unui procent ridicat (de 80% pînă la 100%) de eritroblaști conținînd granule de hemosiderină (sideroblaști) dispuse electiv în mitocondriile perinucleare (sideroblaști „în coroană“).

Izotopic, durata de viață a eritrocitelor este normală (spre deosebire de talasemie), cu prezența unor semne de eritropoieză ineficace (similar talasemiei) și anume: dispariția rapidă a izotopului din plasmă, fixare normală în măduva osoasă, încorporare defectuoasă în eritrocite, eliberare defectuoasă din sectorul medular.

Din punct de vedere evolutiv există forme ușoare bine tolerate, în care valorile hemoglobinei se mențin în jurul a 10 g/100 ml și forme grave, necesitînd transfuzii repetate, care conduc la apariția hemocromatozei (fig. 55).

Tratamentul, condiționat de severitatea formei clinice, cuprinde administrarea de vitamină B₆ (în formele piridoxinosensibile), transfuzii

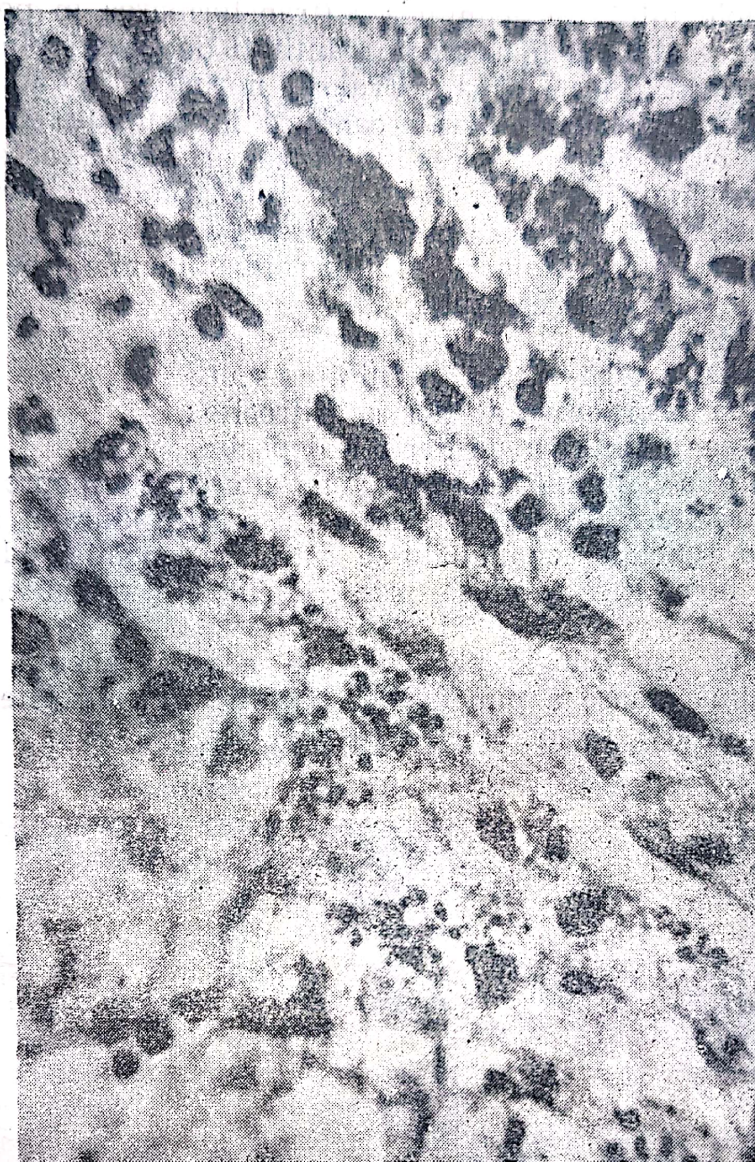


Fig. 55. — Anemie sideroblastică netalasemică (sideroacrestică). Aspect histopatologic hepatic. Sept conjunctiv interlobular alcătuit din proliferarea țesutului conjunctiv infiltrat cu rare limfocite. Celulele hepatice de la periferia lobulului sînt supraîncărcate cu pigment feric, acesta lipsind la nivelul septului.

de sînge, iar în perioadele în care măduva devine megaloblastică, administrare de acid folic.

4.1.2. Anemia sideroblastică în intoxicația cronică saturnină

Dintre formele secundare este forma cea mai frecvent întîlnită, în special la adult, la care evoluează ca boală profesională, deși în unele zone industriale se întîlnesc frecvente cazuri și la copil.

Efectul toxic al plumbului se exercită asupra enzimelor tiolice (conținînd grupări sulfhidril) din catena metabolică de sinteză a hemului, pe care le blochează și anume: dehidraza acidului delta-aminole-

vulinic și hemsintetaza (De Bruin și Chisolm, 1964). Ca urmare, acidul delta-aminolevulinic se acumulează (transformarea în porfobilinogen este blocată) și se elimină în urină în cantități de 10 ori până la 100 de ori mai mari decât cele normale (valori normale la adult: 1,5—2 mg/24 ore). Blocarea hemsintetazei conduce la acumularea în exces a protoporfirinei eritrocitare. Se realizează ca urmare a acestor alterări enzimatice, o anemie sideroacrestică, cu hipocromie, sideroblaști „în coroană” (inelari) și eritropoieză ineficace tradusă prin :

- hemoliză intramedulară (cu hiperbilirubinemie liberă);
- urobilinogen fecal crescut;
- hipersideremie;
- clearance și turn-over al fierului crescut;
- scăderea încorporării de fier în eritrocite;
- creșterea cantităților de fier din depozite.

Ca urmare a faptului că plumbul alterează lipoproteinele din membrana eritocitară, fragilitatea acestora crește, durata de viață a hematiilor este scurtată, adăugându-se astfel la anemia sideroacrestică o componentă hemolitică tradusă prin reticulocite crescute, bilirubină liberă crescută etc.

Un caracter morfologic particular al acestei anemii constă în prezența în număr mare a punctațiilor bazofile în eritrocite (mult mai frecvente decât în alte anemii sideroacrestice) (fig. 56).

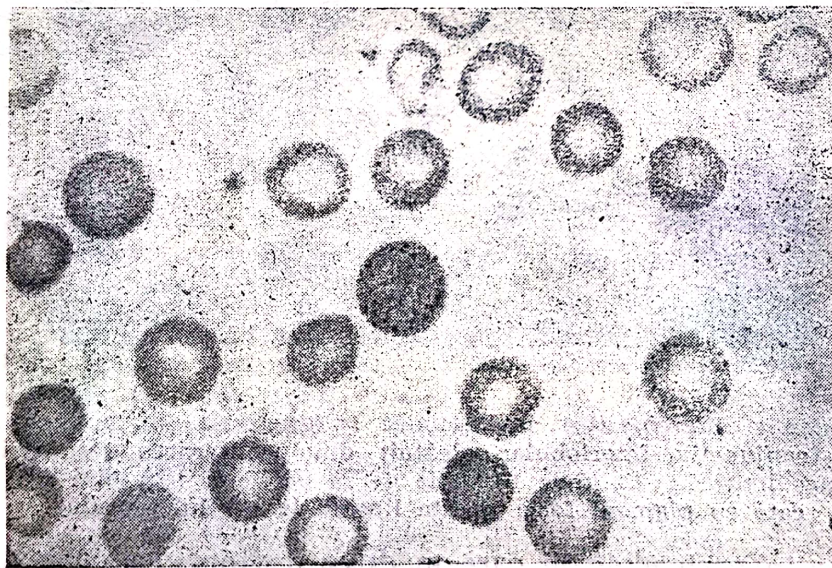


Fig. 56. — Saturnism. Sînge periferic. Colorație M.G.G. ($\times 3200$). În centru, un eritrocit policromatofil cu punctații bazofile în jur, eritrocite hipocrome și policromatofile. Aspectul general al frotiului de sînge se apropie de cel din talasemia minoră.

Confirmarea diagnosticului în prezența anomaliilor hematologice evocatoare se sprijină pe datele de anamneză (posibilitatea expunerii cronice la doze toxice de plumb) pe celelalte elemente de ordin clinic asociate (în principal manifestări digestive și neuropsihice) și se bazează în final pe descoperirea unei plumbemii și plumburii anormal crescute (peste 50 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ de sînge și peste 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ în urină).

Măsurile de tratament constau în esență în scoaterea bolnavului din mediu toxic și administrarea de EDTA (chelator al plumbului).

Măsurile de profilaxie includ controlul periodic al tuturor indivizilor expuși, măsuri adecvate de protecție a mediului (la adult și măsuri de protecție a muncii), examene morfologice repetate ale frotiului de sânge periferic, dozarea plumburiei.

4.1.3. Anemia sideroacrestică indusă de HIN

Este o formă importantă în practică, putând să apară nu numai după administrarea de HIN, ci și după alte tuberculostatice (cicloserină, pirazinamidă). Această formă etiologică de anemie sideroacrestică a fost descrisă de către Butoianu (1966) și Mc Curdy (1966). Anemia apare de obicei după 4—6 săptămâni de tratament, avînd caracteristicile hematologice ale tuturor anemiilor sideroacrestice (vezi tabelul 44) și se corectează la întreruperea tratamentului și administrarea de vitamina B₆.

4.2. Sindroamele talasemice

Sindroamele talasemice sînt anemii hemolitice cronice determinate de un deficit parțial sau total în sinteza unora dintre catenele polipeptidice ale globinei, care astfel nu reușește să echilibreze cantitativ sinteza lanțurilor polipeptidice din perechea omoloagă (sinteză dezechilibrată), cu transmisie ereditară (autosomală).

Intrucît structura chimică a catenelor polipeptidice ale globinei rămîne normală, sindroamele talasemice sînt cuprinse în grupul așa-numitelor „hemoglobinopatii” cantitative (în limbajul curent, noțiunea de hemoglobinopatie este folosită însă în sensul de anomalie calitativă și rezervată defectelor structurale ale hemoglobinei, care se constituie ca un grup distinct). Deși descrise în cadrul larg al anemiilor hemolitice, sindroamele talasemice pot fi încadrate de asemenea și în grupul anemiilor hipocrome.

Discutarea lor în acest cadru este perfect justificată, în măsura în care în sindroamele talasemice compensarea medulară a anemiei (hemoglobinosinteza) rămîne întotdeauna inefficientă, conferindu-le acestora un caracter de anemie constant hipocromă, aspect neîntîlnit în alte hemoglobinoze.

Conchizînd, sindroamele talasemice s-ar putea defini ca anemii hemolitice cronice (deci și hipersideremice), hipocrome, microcitare, cu eritropoieză ineficace, determinate de un dezechilibru în sinteza lanțurilor polipeptidice din structura globinei, de cauză genetică (transmisie autosomală, intermediară ca tip între dominant și recesiv).

Importanța sindroamelor talasemice rezidă în esență din următoarele particularități :

— au o distribuție geografică caracteristică, putînd interesa în teritoriile de distribuție electivă, un procent important din întreaga populație (pînă la 30%);

— sînt boli cronice care durează toată viața și care nu beneficiază încă de mijloace terapeutice de natură să corijeze anomalia primară (tratamentul este paliativ);

— în cadrul beta-talasemiilor deosebit de răspândite în țările bazinului mediteranean (într-o anumită măsură și în țara noastră), forma homozigotă reprezintă cea mai gravă hemoglobinoză cunoscută, permițând chiar și în cele mai bune condiții de tratament o durată de supraviețuire limitată.

Hemoglobinele normale. Pentru necesitățile înțelegerii diferitelor variante de sindroame talasemice, atât sub aspectul clasificării, cât și al aspectelor genetice și patogenetice, reamintim succint câteva noțiuni de bază.

Hemoglobina este o heteroproteină conținând în structura sa moleculară o fracțiune proteică, globina, constituită din patru lanțuri polipeptidice perechi, două câte două, și o grupare prostetică formată din patru nuclee tetrapirolice, conținând fiecare câte un atom de fier bivalent (hemul).

Gruparea prostetică, pigmentul colorat, este un nucleu tetrapirolic, o protoporfirină ce conține fier (hemul) și care are o compoziție chimică constantă în diverse hemoglobine (nu se cunosc variante structurale condiționate genetic). În ceea ce privește globina, aceasta este o proteină bazică din grupa histonelor. Sînt cunoscute în prezent 5 tipuri de catene polipeptidice normale (α , β , γ , δ și ϵ), din împerecherea cărora (două câte două) iau naștere toate hemoglobinele normale.

În funcție de natura celor două perechi de lanțuri polipeptidice din structura globinei, se descriu patru tipuri distincte de hemoglobine normale și anume:

- Hb A₁ cu 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri beta (Hb A₁: $\alpha_2 \beta_2$) și care la adult reprezintă aproape întreaga cantitate de hemoglobină eritrocitară);

- Hb A₂ cu 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri delta (Hb A₂: $\alpha_2 \delta_2$) reprezentînd 1–3% din cantitatea totală de hemoglobină a adultului;

- Hb F: cu 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri gama (Hb F: $\alpha_2 \gamma_2$), prezentă în cantități mari numai în primele luni de viață (la adult prezentă în procent de sub 1% din cantitatea totală);

- Hb Gower cu structură alfa 2 — epsilon 2 (Hb Gower 2) sau epsilon 4 (Hb Gower 1) și care nu este prezentă decît în primele luni de viață embrionară.

Sinteza lanțurilor polipeptidice ce intră în structura acestor variante de hemoglobină normală are loc la nivelul agregatelor ribosomale din citoplasma elementelor tinere ale seriei eritroblastice sub controlul m-ARN, care la rîndul său este condiționat de două categorii de gene: structurale și operatoare. Primele controlează sinteza normală din punct de vedere chimic a acestor polipeptide, în timp ce genele operatoare (regulatoare) controlează ritmul sintezei acestora.

4.2.1. Locul sindroamelor talasemice în cadrul anomaliilor de sinteză a hemoglobinei

Așa cum s-a arătat anterior (vezi „Anemiile sideroblastice”) pentru sinteza normală a hemoglobinei este necesar fluxul în ritm constant a trei elemente fundamentale, parvenind fiecare dintr-o cale metabolică proprie și anume: protoporfirina IX, fierul și globina. Reducerea disponibilității uneia dintre aceste trei componente, diminuează ritmul sintezei de hemoglobină, reduce gradul de încărcare cu hemoglobină a eritrocitelor, conferind anemiei caracter hipocrom.

În cadrul larg al anomaliilor de sinteză a hemoglobinei, anomaliile de sinteză interesînd globina (fracțiunea proteică) pot fi în esență de două feluri: calitative și cantitative.

Anomaliile calitative ale hemoglobinei (care de fapt interesează structura chimică a lanțurilor polipeptidice ale globinei, hemul păstrînd totdeauna structura normală), rezidă în înlocuirea unor aminoacizi structurali cu alții anormali. Prin aceasta se modifică secvenția-

litatea aminoacizilor, rezultând o catenă polipeptidică anormală. Vorbim în aceste cazuri de hemoglobinopatii calitative. Aceste anomalii calitative se află sub dependența unor gene patologice care înlocuiesc genele structurale normale.

Alteori, așa cum este cazul sindroamelor talasemice, este vorba de o anomalie pur cantitativă, interesând sinteza unuia dintre tipurile de polipeptide normale din structura hemoglobinei, structura chimică a acestora rămânând nemodificată. Vorbim în aceste cazuri de anomalii cantitative ale sintezei de catene polipeptidice, cunoscute încă și ca hemoglobinoze și în care se încadrează sindroamele talasemice la care ne referim. În acest caz anomalia genetică interesează genele reglatoare care în mod normal țin sub control ritmul sintezei fiecăruia dintre tipurile normale de polipeptide. Rezultă ca urmare un dezechilibru între sinteza celor două perechi de polipeptide, sinteza uneia dintre acestea nereușind să contrabalanseze cantitativ sinteza perechii omoloage. Sinteza acesteia din urmă crește compensator ceea ce are drept urmare modificarea procentajului diferitelor fracțiuni normale ale hemoglobinei.

4.2.2. Tipuri de sindroame talasemice

1. În marea majoritate a cazurilor de talasemie anomalia de sinteză interesează o singură pereche de catene polipeptidice. În această categorie se încadrează α -talasemia, β -talasemia, δ -talasemia și talasemia cu hemoglobină Lepore (aceasta din urmă poate fi considerată în egală măsură și anomalie calitativă, întrucât lanțurile polipeptidice non-alfa nu au structură chimică normală, fiind catene hibride beta-delta).

2. Într-un număr restrins de cazuri de talasemie, anomalia cantitativă a sintezei lanțurilor polipeptidice este dublă: talasemia beta-delta, talasemia gama-beta.

3. În sfârșit, o categorie distinctă o constituie anomaliile asociate, în care un tip oarecare de talasemie (hemoglobinopatie cantitativă) se asociază unei anomalii calitative a hemoglobinei.

Din acest grup se pot cita următoarele forme :

a) talasodrepanocitoza : asociația între o beta-talasemie și drepanocitoză (hemoglobinopatia „S”) este destul de frecventă în țările bazinului mediteranean (de asemenea și rasa la neagră) și se manifestă ca o drepanocitoză homozigotă, în care anemia are caracter hipocrom și microcitar ;

b) asocierea talasemie beta (sau alfa) cu hemoglobinoza E (este frecventă în Extremul Orient și Tailanda, avînd aspect de boală Cooley de gravitate variabilă) ;

c) asocierea talasemie beta cu hemoglobinoza C (aspect de talasodrepanocitoză de gravitate atenuată) ;

d) asocierea talasemie beta cu diferite alte hemoglobinopatii, interesînd fie lanțurile beta, fie alfa (hemoglobinele D, G, J) ;

e) asocierea talasemie alfa cu hemoglobine anormale la nivelul lanțurilor alfa (Hb Q, Hb I, Hb Constant Spring) sau la nivelul lanțurilor beta (Hb S, Hb C) ;

f) asocierile între talasemia beta sau alfa, cu persistența ereditară a hemoglobinei F.

4.2.3. Mecanisme patogenice în sindroamele talasemice

Indiferent de tipul de talasemie, inhibiția sintezei uneia din perechile de lanțuri polipeptidice va antrena o creștere compensatorie a sintezei celeilalte perechi de polipeptide (dezechilibru de sinteză). Aceasta conduce la modificarea procentajului diferitelor fracțiuni normale ale hemoglobinei. Astfel :

— în talasemia beta are loc o creștere compensatorie a sintezei de lanțuri gama și delta, de unde creșterea fracțiunilor de hemoglobină F ($\alpha_2 \gamma_2$) și A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) (tabelul 46) ;

Tabelul 46

Formele heterozigote de β -talasemie și variante

Tip	Hb A ₂	Hb F
β^+ -talasemia	Crescută	Normală sau ușor crescută
β^- -talasemia	Crescută	Normală sau ușor crescută
$\delta\beta$ -talasemia	Normală	Crescută (2—10%)
HPFH *	Normală	Crescută (10—40%)

* HPFH : persistența ereditară a hemoglobinei F.

— în talasemia alfa, ca urmare a inhibiției sintezei lanțurilor alfa, scade atât hemoglobina A₁ cât și A₂ și F, întrucât toate aceste fracțiuni conțin lanțuri alfa. Excesul de sinteză interesează lanțurile beta, cu apariția hemoglobinei H (β_4) și lanțurile γ , cu apariția hemoglobinei Bart (γ_4). Atât hemoglobina „H” cât și Bart sînt hemoglobine normale, întrucât lanțurile polipeptidice pe care le conțin sînt, de asemenea, normale ;

— în rarele forme beta-delta, compensarea se face exclusiv pe seama hemoglobinei F ($\alpha_2 \gamma_2$) ;

— în talasemia cu hemoglobină Lepore cu lanțuri non-alfa hibride (tip beta și delta), deficitul de sinteză a Hb A₁ ($\alpha_2 \beta_2$) este compensat prin creșterea compensatorie a Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) și Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$).

Oricare ar fi însă tipul de talasemie la care ne referim, mecanismul compensator al deficitului primar de sinteză rămîne insuficient, de unde apariția hipocromiei, trăsătură comună tuturor talasemiilor. Prezența unui exces de lanțuri polipeptidice rezultat din efortul compensator de sinteză conduce, în ultimă instanță, la precipitarea intraeritocitară a acestora. Este vorba de lanțurile alfa în talasemia beta, de lanțurile beta în talasemia alfa ș.a.m.d. În talasemia beta de

exemplu, excesul de lanțuri alfa neputînd forma tetrameri stabili precipită intracelular, formînd incluzii mai mult sau mai puțin compacte asemănătoare cu corpii Heinz, vizibili în majoritatea normoblaștilor medulari ca și în eritrocite (corpusele Fessas), atît la microscopul cu contrast de fază cît și prin colorație vitală cu violet de metil. Această precipitare antrenează, la rîndul său, o anomalie structurală eritrocitară care are drept consecință scurtarea duratei de viață a eritrocitelor, de unde hiperhemoliza. La aceasta se adaugă un fenomen de eritropoieză ineficace (distrucția intramedulară a unui procent important de eritroblaști), ceea ce conferă un caracter de gravitate bolii (compensare medulară inadecvată), precum și o diminuare globală a ritmului de sinteză a hemoglobinei, de unde apariția hipocromiei (slabă încărcare cu hemoglobină a eritrocitelor).

S-a arătat deja, într-un capitol anterior („Anemii sideroblastice”) că scăderea sintezei lanțurilor globinice împiedică sinteza hemului (combinarea fierului cu protoporfirina nu se poate face decît în prezența unor cantități normale de globină). De aceea, în talasemie în care sinteza globinei este mai lentă, există și o tulburare a sintezei hemului. Ca urmare, în celulă se acumulează un exces de protoporfirină, cît și fierul neutilizat, de unde prezența în exces a sideroblaștilor medulari (eritroblaști conținînd granule de hemosiderină).

4.2.4. Beta-talasemia

4.2.4.1. Aspecte genetice

Ca toate celelalte sindroame talasemice, beta-talasemia este o afecțiune genetică, avînd transmisie autosomală, intermediară ca tip între dominantă și recesivitate. Astfel, cînd numai unul din părinți este heterozigot pentru gena β -talasemică, șansa descendenților de a moșteni gena heterozigotă este de 50%.

Cînd ambii părinți sînt heterozigoți, 25% dintre descendenți devin homozigoți pentru gena β -talasemică, 50% devin heterozigoți, restul de 25% rămînd indemni.

În realitate perechea de gene alelomorfe care controlează sinteza lanțurilor beta se poate prezenta în două variante, conferind bolii grade diferite de severitate.

În forma sa cea mai severă, gena β -talasemică (desemnată ca genă β^0), atunci cînd se află în stare homozigotă (doză dublă) blochează complet sinteza lanțurilor beta (compensarea se face exclusiv pe seama Hb A₂ și Hb F) (tabelul 47).

În varianta mai atenuată (desemnată ca genă talasemică β^+), sinteza lanțurilor β este numai parțial deprimată (β^+ -talasemia). Cu toate acestea severitatea celor două forme de β -talasemie rămîne în linii mari comparabilă, deoarece cantitatea de Hb F (fracțiunea majoritară ambelor forme) rămîne insuficientă pentru a compensa deficitul în sinteza Hb A₁.

În stare heterozigotă gena β -talasemică, indiferent de subtip, se poate prezenta ca o anomalie hemoglobinică bine tolerată clinic, ane-

Forme homozigote de β -talasemie și variante

Tip	Anemie	Lanțuri δ	Sinteza lanțurilor β	m-RNA corespunzător lanțurilor β	Genele corespunzătoare lanțurilor β
β^+ -talasemia	Severă	Prezente	Scăzută	Scăzut	Prezente
β^0 -talasemia	Severă	Prezente	Absentă	Absent sau normal	Prezente
$\delta\beta$ -talasemia	Moderată	Absente	Absente	Absente	Deleție
HPFH	Absentă	Absente	Absente	Absent	Deleție

mia fiind discretă sau chiar absentă (expresivitate variabilă) iar supraviețuirea normală (forme minore).

În stare homozigotă, gena β -talasemică aflată în doză dublă determină o anemie severă, care nu permite în general decât o supraviețuire de durată limitată.

4.2.4.2. Aria de răspândire geografică

Ca toate hemoglobinozele, β -talasemia are o distribuție geografică selectivă, interesând țările bazinului mediteranean (Italia, Grecia, Spania, Portugalia), nordul Africii, Orientul Apropiat precum și întreaga zonă meridională a continentului asiatic (Iran, India, Vietnam, China, Tailanda). În restul țărilor lumii cazurile sînt în general sporadice și se datoresc implantării populațiilor de origine din zonele de distribuție endemică. În țara noastră, majoritatea cazurilor provin din Oltenia, Muntenia și sudul Moldovei, frecvența globală pentru forma heterozigotă fiind de aproximativ 0,4%.

În cadrul talasemiei beta se descriu cîteva forme distincte, separate, în funcție de gravitate și caracterul genetic. Acestea sînt :

1. β -talasemia majoră (anemia Cooley) care reprezintă forma homozigotă a bolii ;

2. β -talasemia minoră (forma heterozigotă) * ;

3. forma intermediară (forma genetic heterogenă : unii indivizi sînt homozigoți pentru gena β -talasemică, în timp ce alții sînt heterozigoți pentru β -talasemie, prezentînd însă, în asociere, caracteristicile unor variante talasemice, cum ar fi talasemia $\beta\delta$, sau talasemia cu hemoglobină Lepore).

* În cadrul formelor heterozigote există forme simptomatice (β -talasemia minoră propriu-zisă sau boala Rietti-Greppi-Micheli) și forme clinice asimptomatice, ce corespund așa-numitor forme minime de β -talasemie (trăsătură talasemică) sau microcitemie Silvestroni-Bianco.

4.2.5. Beta-talasemia majoră (anemia Cooley)

4.2.5.1. Semne clinice

Debutul bolii se situează de regulă în a doua jumătate a primului an de viață și se traduce printr-o anemie hemolitică severă și progresivă. Întreaga simptomatologie ulterioară a bolii este determinată în esență de prezența anemiei, expansiunii spațiilor medulare ale scheletului osos și a apariției progresive a hemosiderozei, care este parțial consecința transfuziilor repetate.

Principalele semne clinice sînt : paloarea, subicterul, hepatosplenomegalia, anomaliile caracteristice ale faciesului și retardul staturoponderal. Paloarea este constantă și la subiecții transfuzați frecvent se asociază unei pigmentații brune a tegumentelor, explicată prin depunerea de melanină și prezența hipersiderozei. Un subicter conjunctival se asociază frecvent. Splenomegalia, constantă, este cu atît mai mare cu cît vîrsta este mai mare și cu cît tratamentul transfuzional a fost mai inadecvat, putînd determina mărirea de volum a abdomenului. Hepatomegalia poate fi considerabilă, în special la bolnavii splenectomizați precoce. În stadiile avansate ale bolii consistența sa devine dură, traducînd hemosideroza și apariția cirozei.

Faciesul are aspect asiatic prin proeminența oaselor malare, hipertelorism, turtirea bazei nasului, proeminența maxilarului superior, descoperirea incisivilor superiori ș.a. Toate aceste anomalii, departe de a fi specifice bolii Cooley, pot fi întîlnite și în alte anemii hemolitice severe, datorîndu-se hiperplaziei medulare a oaselor feței. Aceste anomalii faciale sînt mai accentuate în maladia Cooley numai în măsura în care aceasta este cea mai severă anemie hemolitică cronică și ele pot fi în bună măsură atenuate printr-un tratament transfuzional corect condus.

Retardul staturoponderal devine aparent încă din primele luni de viață, fiind consecința anemiei și anoxiei cronice. Sub tratament transfuzional corect, creșterea staturoponderală are în loc în limite normale. Prin subțierea corticalei oaselor lungi se explică posibilitatea unor fracturi patologice. Drept manifestări cardiace, pe lîngă suflurile anemice care sînt comune, se cunosc unele complicații tardive, uneori fatale : pericardită și insuficiență cardiacă congestivă cronică (legată de sideroza miocardică). Instalarea insuficienței cardiace, deseori asociată unor tulburări de ritm, conduce în 50% din cazuri la moartea bolnavilor, în interval de 1 an de la primele semne. Absența instalării pubertății (aproape constantă) apare în cadrul unui deficit pluriendocrin (de cauză insuficient cunoscută), în cadrul căruia hipogonadismul reprezintă una din componente. Ca urmare a siderozei pancreatice apare deseori un diabet zaharat insulinodependent, asociat uneori unei insuficiențe a pancreasului exocrin (sindrom de malabsorbție). Alterarea progresivă a funcțiilor hepatice obligă la evitarea drogurilor hepatotoxice, iar examenul morfologic hepatic (PBH) evidențiază un aspect de hemosideroză hepatică de diferite grade, la care în evoluție se adaugă modificări caracteristice de ciroză hepatică (fig. 57, 58, 59) ; în același cadru apare și aspectul de hemosideroză splenică (fig. 60).



Fig. 57. — Aspect histopatologic hepatic în boala Cooley. Hepatocite încărcate cu pigment feric; alterări celulare nucleocitoplasmice (cario-picnoză, degenerescență vacuolară).

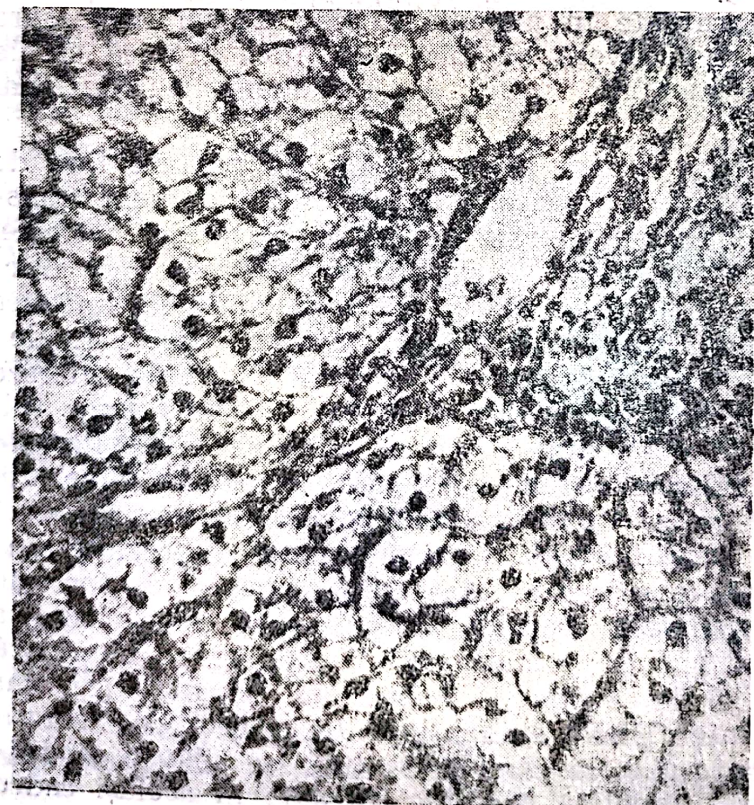


Fig. 58. — Aspect histopatologic hepatic în boala Cooley. Spațiul port cu hiperplazie fibrocitură și ușoară infiltrare limfoidă; de la acest nivel pornesc radier fine expansiuni fibrocolagene cu orientare intratabeculară. Asociat, se constată discretă depunere de pigment feric și leziuni celulare cu aspect de degenerescență hidropică.

Fig. 59. — Hemosideroză hepatică. Tezaurizare cu pigment feric a celulelor hepatice; proliferarea țesutului conjunctiv interlobular; infiltrația septului conjunctiv interlobular cu rare limfocite.

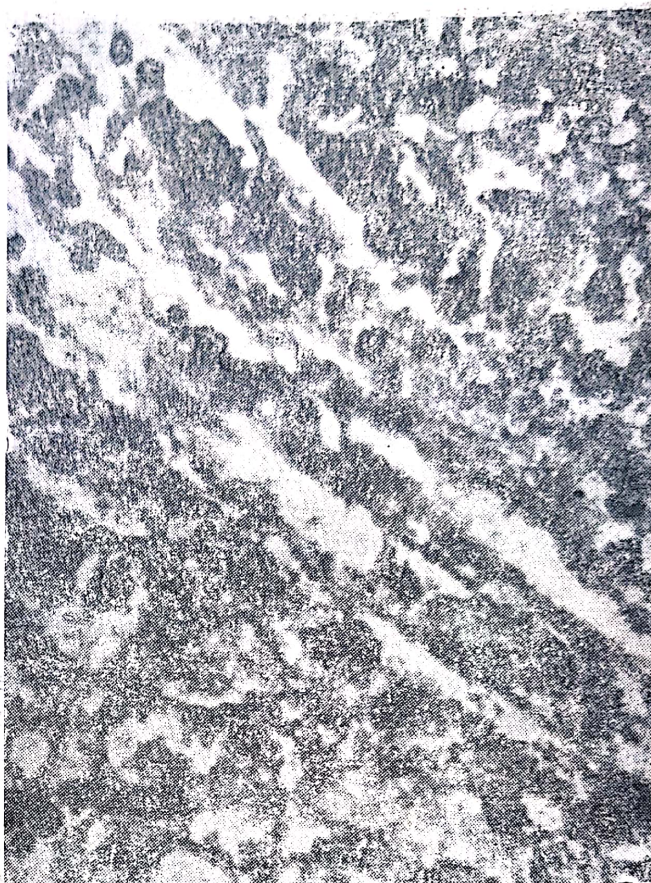


Fig. 60. — Aspectul histopatologic al splinei în boala Cooley. Depozite abundente de pigment feric în țesutul conjunctiv din peretele vaselor și septurile conjunctive; foliculi limfatici rarefiați.



Ceva mai rar pot să apară o litiază biliară sau ulcere cronice de gambă. Deși dezvoltarea psihică a bolnavilor este normală, se notează frecvent o serie de manifestări nervoase, traducere a hipoxiei anemice cum sînt: cefaleea, amețelile, vîjîiturile în urechi, tulburări de atenție și ideatie, iritabilitate, insomnii, lipotimii, sincope, mai rar convulsii. Rolul hipoxiei cronice este evident în apariția manifestărilor neurologice, și anomaliilor EEG, ele fiind maxime în perioadele pretransfuzionale, ameliorarea survenind prompt după corectarea anemiei prin transfuzii.

Semnele EEG de suferință cerebrală hipoxică se traduc prin anomalii lente, difuze, din banda delta și theta (fig. 61), care sub tratament transfuzional dispar (fig. 62), (43).

Manifestările musculare se traduc prin mialgii, crampe musculare, hipotrofie musculară, cu hipotonie și fatigabilitate crescută. Un aspect mai puțin cunoscut, însă frecvent întîlnit, îl reprezintă modificările de tip miopatic al electromiogramei (44).

4.2.5.2. Modificări radiologice

Modificările radiologice ale bolii Cooley se constituie progresiv, fiind discrete în stadiile evolutive inițiale. Anomaliile osoase decelabile radiologic devin patente, în special în formele supuse unui tratament transfuzional inadecvat, caz în care hiperplazia eritroblastică medulară devine exuberantă.

Modificările craniene cele mai cunoscute constau în îngroșarea oaselor bolții craniene, cu subțierea tăbliei externe, lărgirea diploei și aspect de craniu „în perie“, la care se adaugă lărgirea și osteoporoza oaselor masivului facial (fig. 63 și fig. 64). Oasele bazinului evidențiază un aspect de osteoporoză difuză, evidentă de asemenea (mai ales) la nivelul capului femural (fig. 65). Radiografia oaselor mîini, pe lîngă demineralizarea difuză, evidențiază un aspect microlacunar (aspect „mîncat de molii“), lărgirea canalului medular, accentuarea trabeculației și subțierea corticalei osoase (fig. 66). Același aspect poate fi pus în evidență și la nivelul oaselor lungi, unde se pot de asemenea observa linii de fractură, sau calusuri exuberante.

Radiografia cardiopulmonară, pe lîngă demineralizarea coastelor și diminuarea transparenței cîmpurilor pulmonare ca urmare a hemosiderozei, evidențiază deseori un cord globulos (legat de anemie și sideroza miocardică) (fig. 67, fig. 68) și mai rar (în asociere), un aspect de formațiune tumorală mediastinală (fig. 69), determinată de prezența focarelor de hematopoieză extramedulară. Cele mai multe dintre aceste imagini se pot întîlni și în alte anemii constituționale (sferocitoză ereditară, hemoglobinopatii, unele enzimopatii).

4.2.5.3. Modificări hematologice

Spre deosebire de alte anemii hemolitice constituționale care pot să nu prezinte anemie un interval de timp mai lung, maladia Cooley se manifestă printr-o anemie constantă, severă și progresivă, în care valorile hemoglobinei în absența transfuziilor, scad relativ rapid sub 5 g/100 ml.

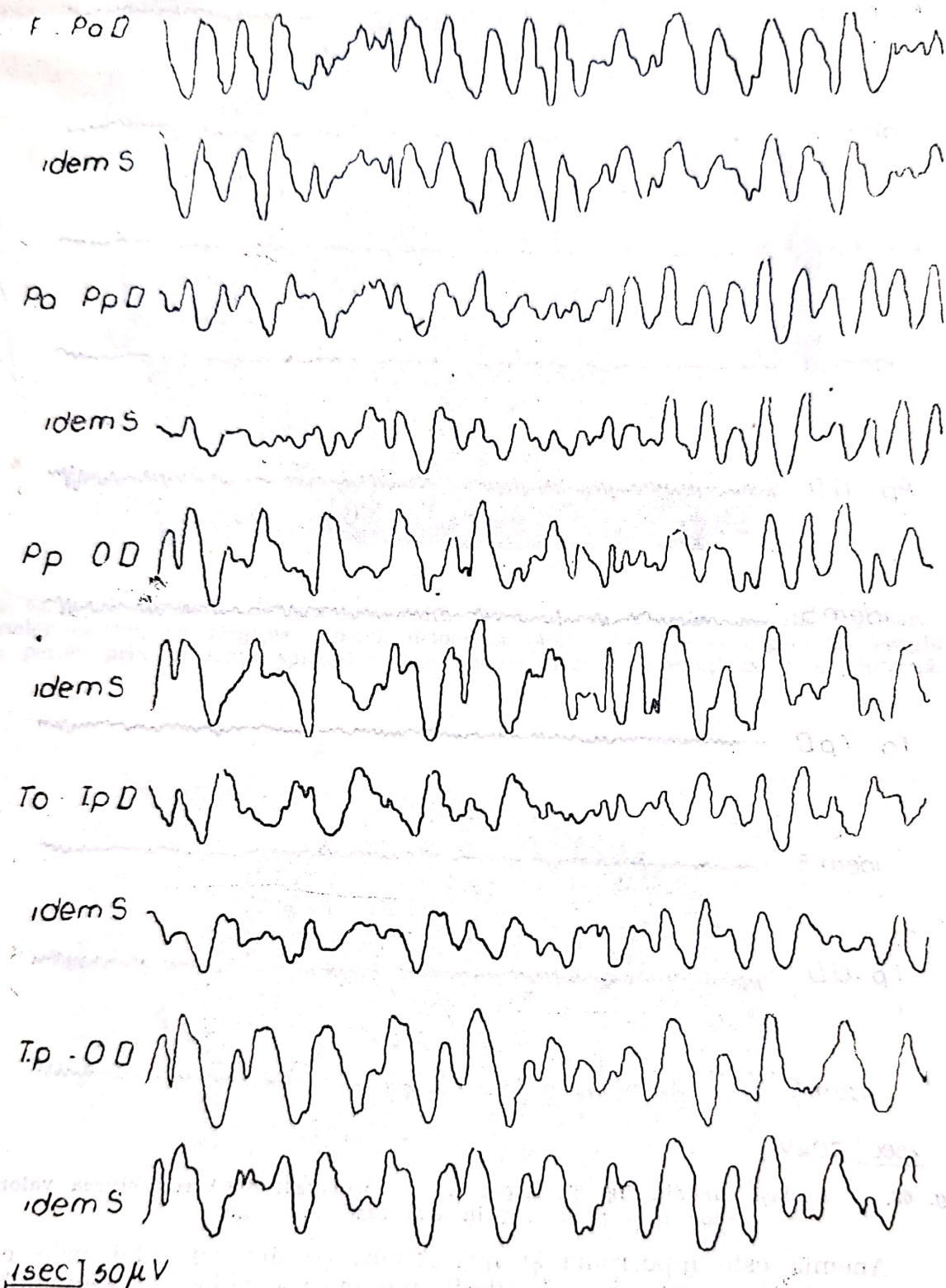


Fig. 61. — Aspect EEG la un copil cu boală Cooley, în vîrstă de 9 ani, în perioada pretransfuzională, avînd valori ale hemoglobinei de 5 g/100 ml. Semne de suferință cerebrală hipoxică difuză, traduse prin anomalii lente din banda delta și theta.

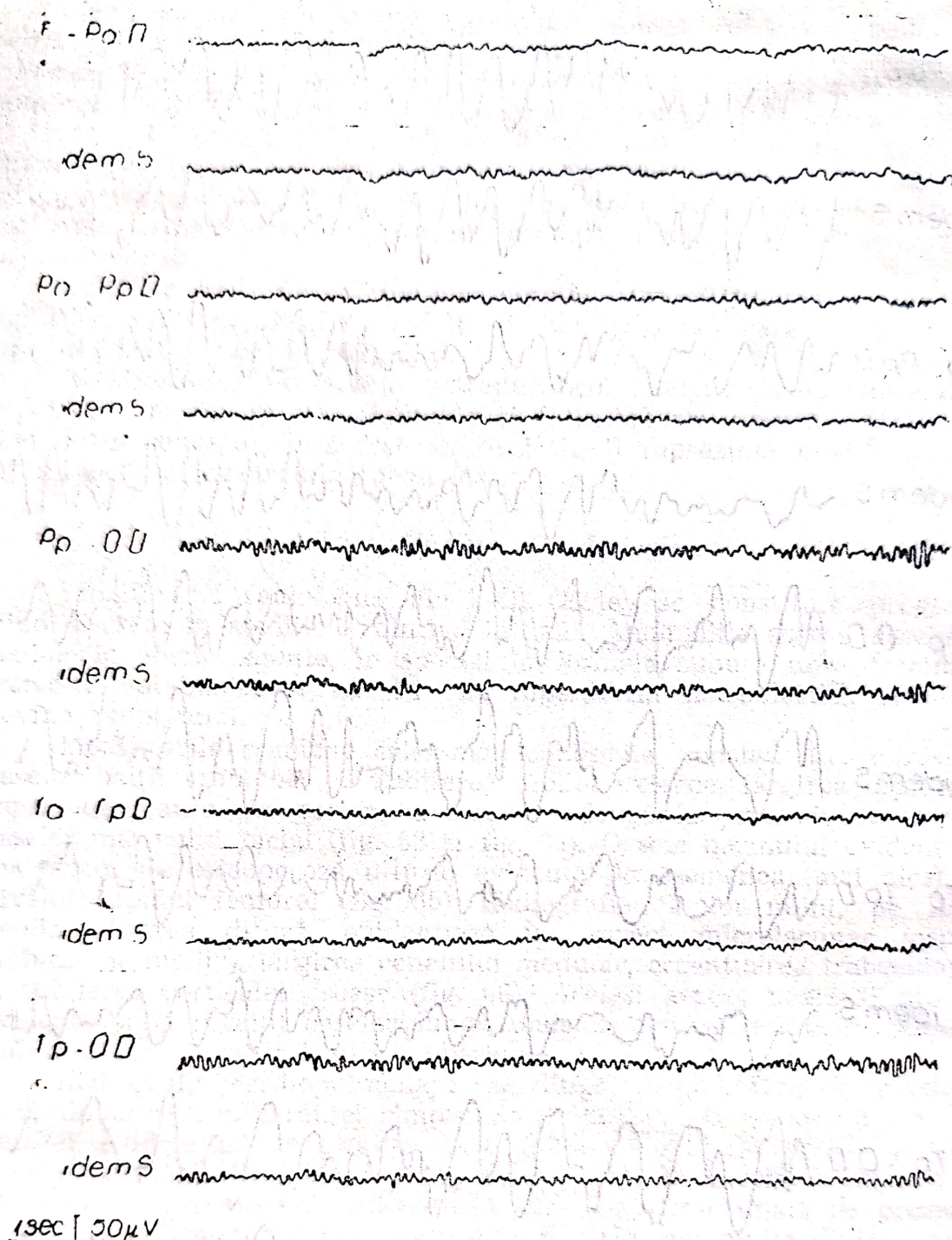


Fig. 62. — Același caz din fig. 61. Aspect EEG normalizat după restabilirea valorilor hemoglobinei prin transfuzii de sânge.

Anemia este hipocromă și microcitară (similar anemiei prin carență marțială), ca urmare a scăderii mai mari a valorilor hemoglobinei, în comparație cu scăderea numărului de hematii care se situează de obicei la 2,5 și 3,5 milioane/mm³. Volumul mediu globular (VEM), hemoglobina eritrocitară medie (HEM) și concentrația eritrocitară medie de hemoglobină (CHEM) sînt toate scăzute (anemie microcitară și hipocromă (fig. 70).

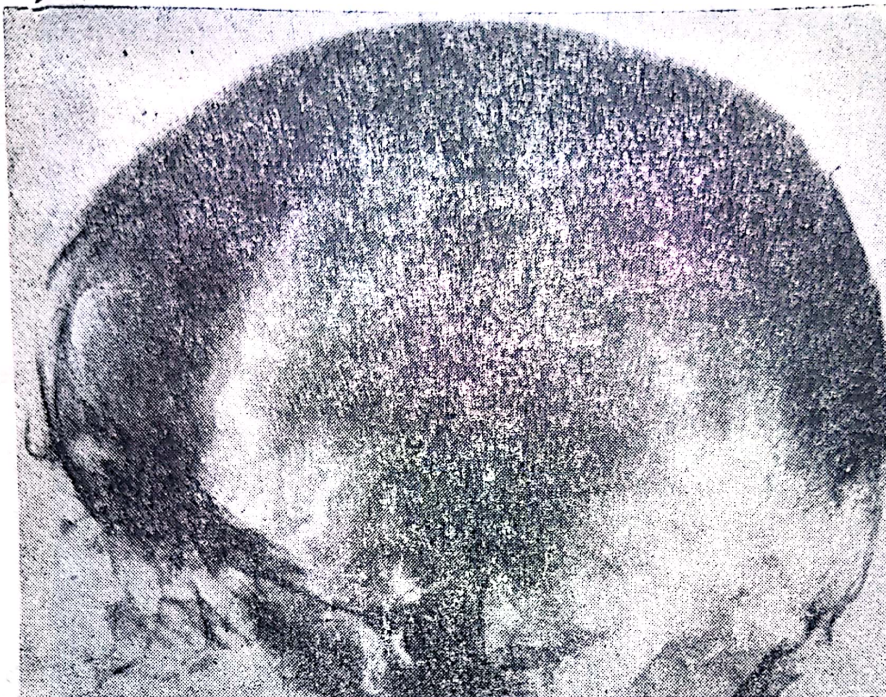


Fig. 63. — Radiografie de craniu (profil) în boala Cooley. Se constată îngroșarea oaselor calotei, cu lărgirea diploei, dispariția tăbliei externe și aspect de craniu „în perie” prin prezența spicurilor osoși perpendicular orientați pe tabla internă.

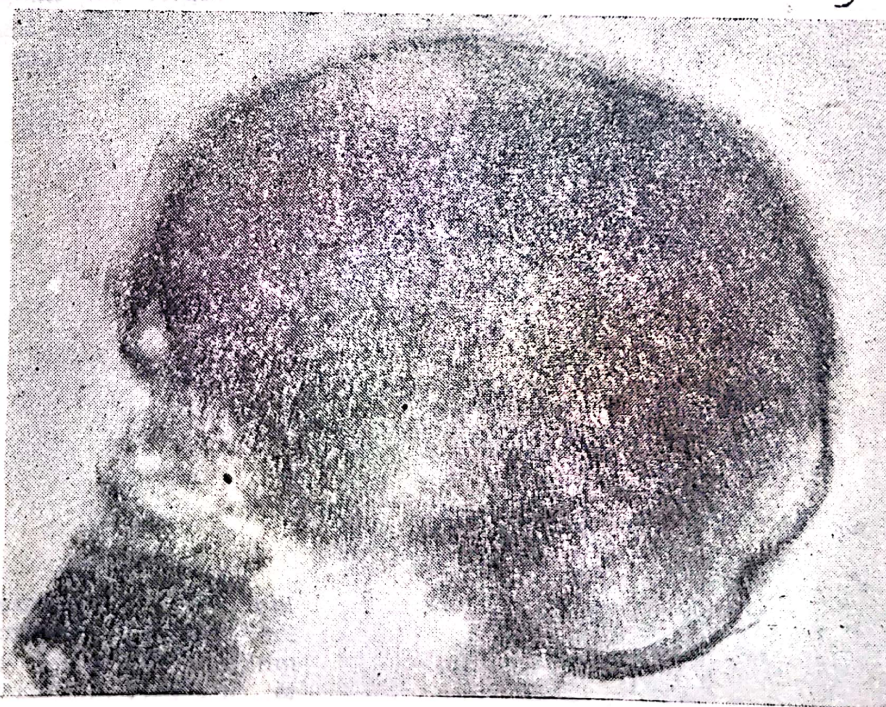


Fig. 64. — Același aspect ca în fig. 63. Se poate aprecia în plus demineralizarea marcată a oaselor masivului facial.

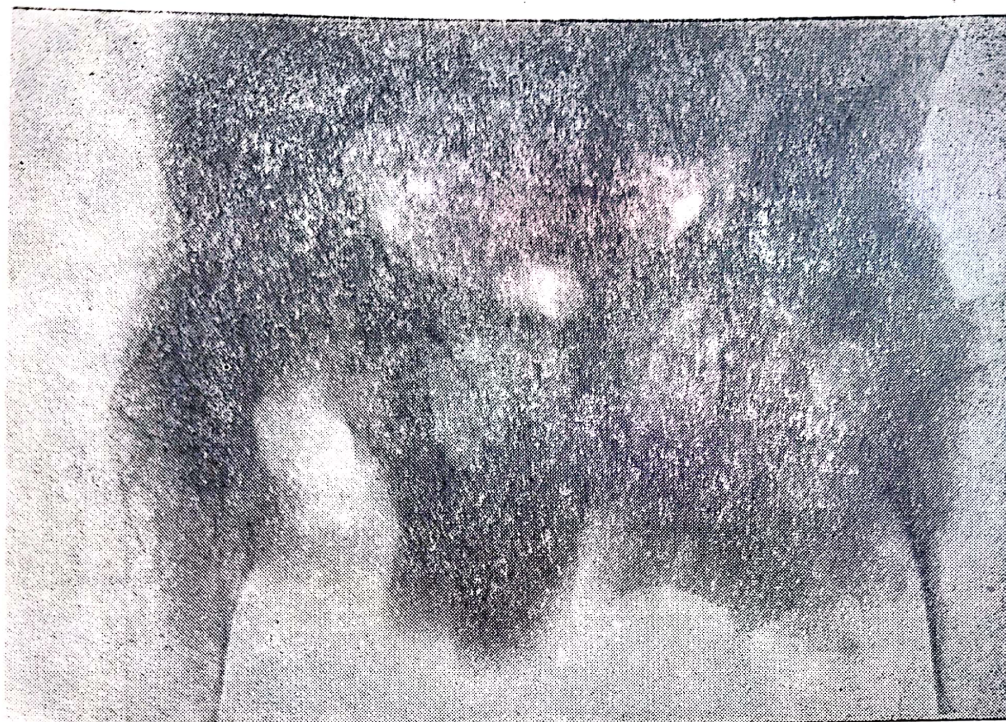


Fig. 65. — Radiografie de bazin în boala Cooley, evidențiind demineralizare difuză microlacunară, vizibilă în special la nivelul extremităților femurale proximale, unde trabecularea osului este accentuată cu aspect „în mozaic”.



Fig. 66. — Radiografia oaselor regiunii radiocarpiene și mîinii. Osteoporoza generalizată, cu aspect microlacunar. Subțierea corticalei osoase prin lărgirea canalului medular.

Fig. 67. — *Maladie Cooley*. Radiografie de față a toracelui. Se constată osteoporoza generalizată și microlacunară a scheletului costal, desen hilar accentuat bilateral și cord moderat, însă global mărit de volum.

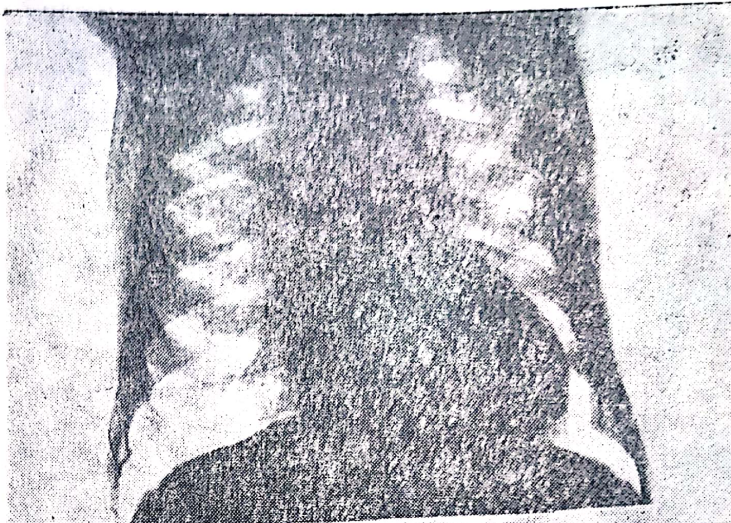


Fig. 68. — Radiografie toracică de față în boala *Cooley*. În afara osteoporozei marcate a scheletului costal se poate aprecia diminuarea transparenței cîmpurilor pulmonare, hiluri accentuate și mărite bilateral, diafragme ascensionate (prin hepatosplenomegalie) și cord global mărit de volum (prin anemie cronică și hemosideroză miocardică).

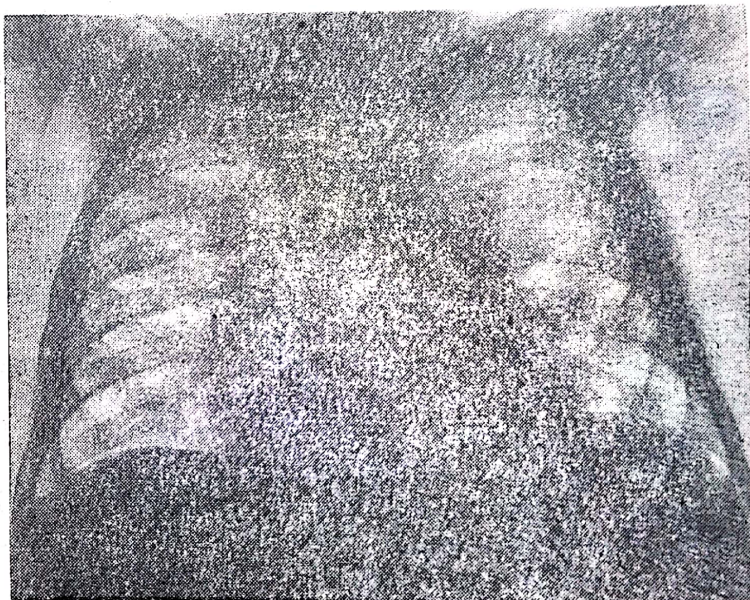
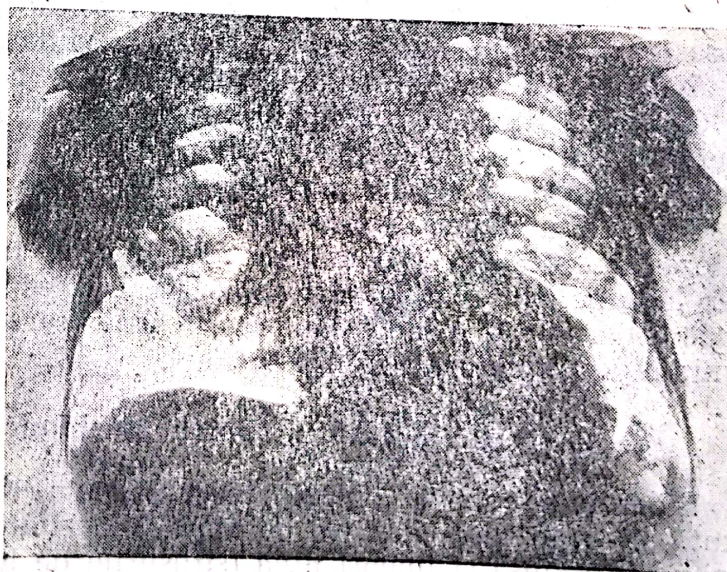


Fig. 69. — *Maladie Cooley*. Radiografie toracică de față. Fals aspect tumoral la nivelul mediastinului superior, prin prezența focarelor de hematopoieză extramedulară.



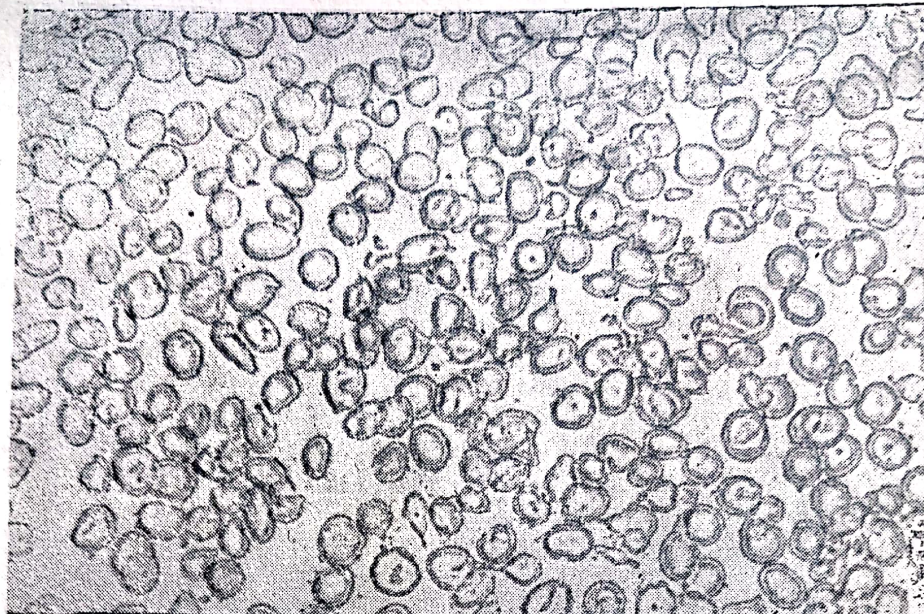


Fig. 70. — *Maladie Cooley*, singe periferic. Se remarcă aspectul hipocrom al hematiilor (palide, translucide), cu marcat polimorfism eritrocitar: hematii în semn de tras la țintă, anulocite, celule cu inele Cabot, celule cu corpi Jolly; schizocite.

Rezistența osmotică a hematiilor este crescută (urmare a slabei încărcări cu hemoglobină și aspectului leptocitar).

Frotiul sanguin evidențiază anizocitoză marcată, cu diametre eritrocitare între 3 și 12 μ , hipocromie constantă (eritrocite foarte palide), poikilocitoză „absurdă” (mari neregularități de formă eritrocitară), cu forme în virgulă, rachetă, semilună, baton etc., anulocite, hematii în semn de tras la țintă, hematii cu punctații bazofile sau corpi Jolly (în special în splenectomizați), precum și hematii nucleate (până la 300/100 leucocite) și eritroblaști (fig. 71, 72 și 73). Numărul de reticulocite nu este decât moderat crescut (2—6% față de numărul de globule roșii), ceea ce constituie traducerea unei eritropoieze ineficace, caracteristică bolii, ce contrastează cu hiperplazia eritroblastică medulară.

Numărul de leucocite și trombocite este de obicei normal în anemia Cooley, putând să scadă în prezența unei splenomegalii importante (hipersplenism). În absența trombocitopeniei sau insuficienței hepatocelulare, hemostaza rămâne normală.

Puncția medulară evidențiază o măduvă hipercelulară cu eritroblastoză crescută (în special formele tinere), traducând răspunsul medular la hiperhemoliză și eritropoieza ineficace (fig. 74, fig. 75), numărul de sideroblaști fiind constant crescut (caracter diferențial față de anemia hipocromă prin carența de fier).

4.2.5.4. Tablou biochimic

Sideremia este de obicei crescută peste 150 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, putând fi scăzută în condițiile carenței de fier. Capacitatea de saturare a transferinei este redusă și uneori nulă (situsurile de legare a transferinei sînt saturate cu fier în totalitate). Bilirubina este deseori crescută (fracțiu-

Fig. 71. — *Maladie Cooley*, sînge periferic. Se remarcă anizocitoza cu marcată poikilocitoză, leptocite, hematii în semn de tras la țintă și prezența de eritroblaști.

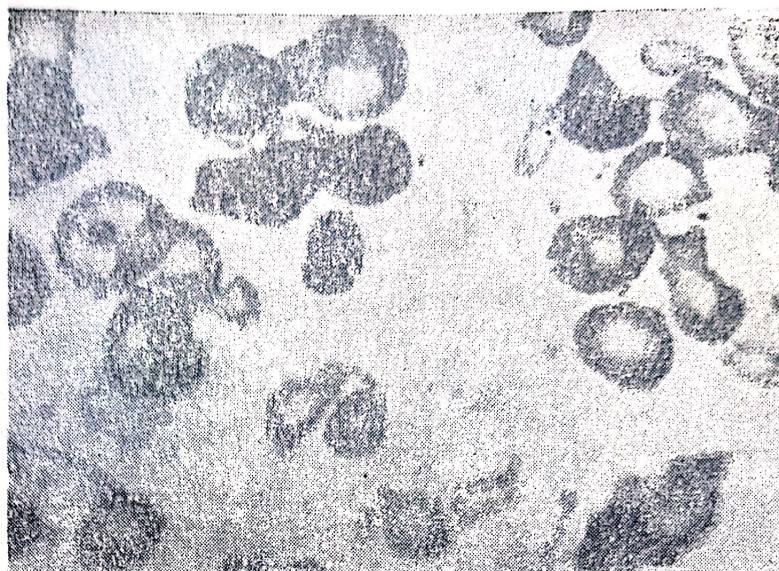


Fig. 72. — *Talasemie majoră (anemie Cooley)*. Sînge periferic. Colorație M.G.G. ($\times 3200$). Anizocitoză și poichilocitoză eritrocitară marcată. Frecvente eritrocite „în lacrimă”. Rare ovalocite și schizocite. În centru, un eritrocit de talie mare „în semn de tras la țintă” cu marginile îndoită („în pălărie mexicană”). Dezordinea eritrocitară marcată și eritrocitele „în lacrimă” sînt caracteristice pentru talasemia majoră.

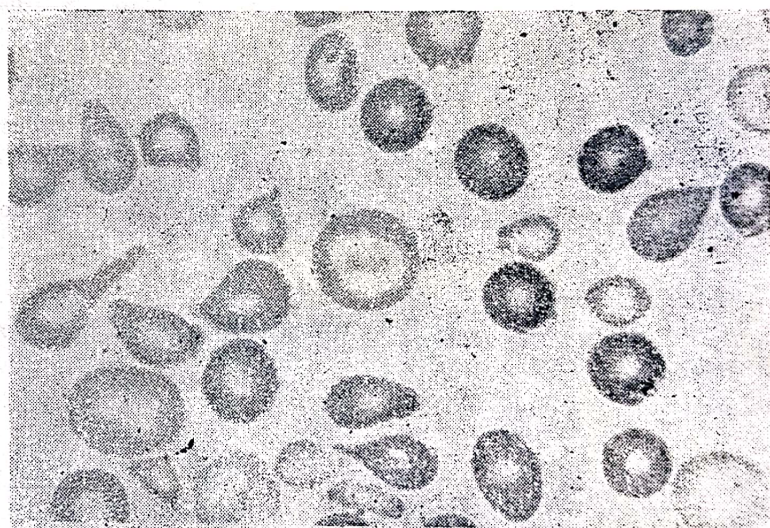
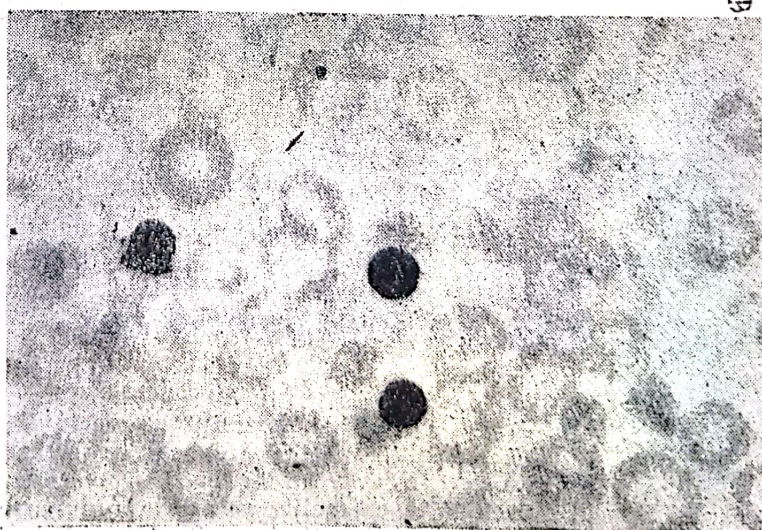


Fig. 73. — *Talasemie majoră (anemie Cooley)*. Sînge periferic. Aspect după splenectomie. Colorație M.G.G. ($\times 3200$). În contrast cu imaginea anterioară (fig. 72) (de la un pacient cu splină intactă) eritrocitele „în lacrimă” sînt extrem de rare. În schimb, predomină eritrocitele de talie mare, intens hipocrome, unele „în semn de tras la țintă”. Se remarcă și prezența eritrocitelor cu corpi Jolly și a eritroblaștilor. Scăderea eritrocitelor „în lacrimă” se datorează lipsei splinei (macrofagele din splină sînt responsabile de formarea eritrocitelor „în lacrimă” sau „picătură”).



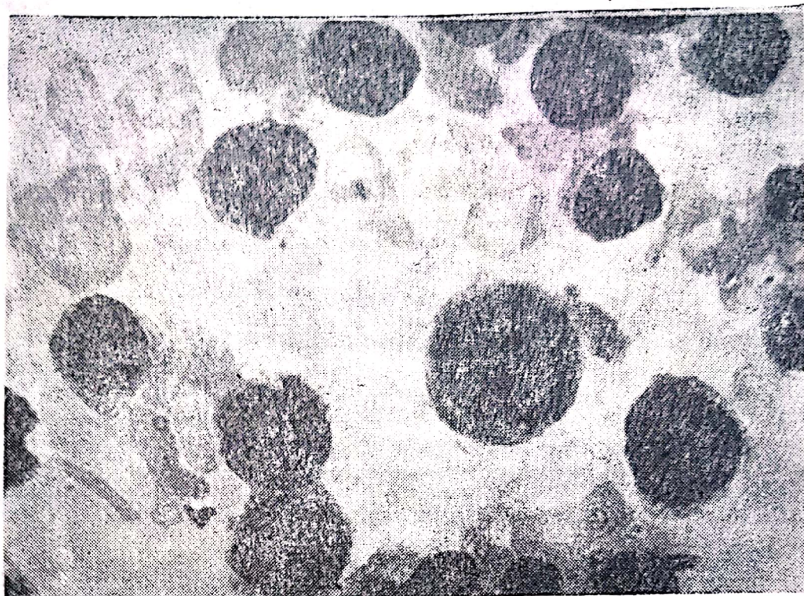


Fig. 74. — Aspect al frotiului de măduvă osoasă în *maladia Cooley*. Se remarcă hiperplazia eritroblastică cu predominanța formelor tinere. Asociat, hematii hipocrome cu importante anomalii de morfologie. În stînga jos un eritroblast bazofil, conținînd un corp Jolly.

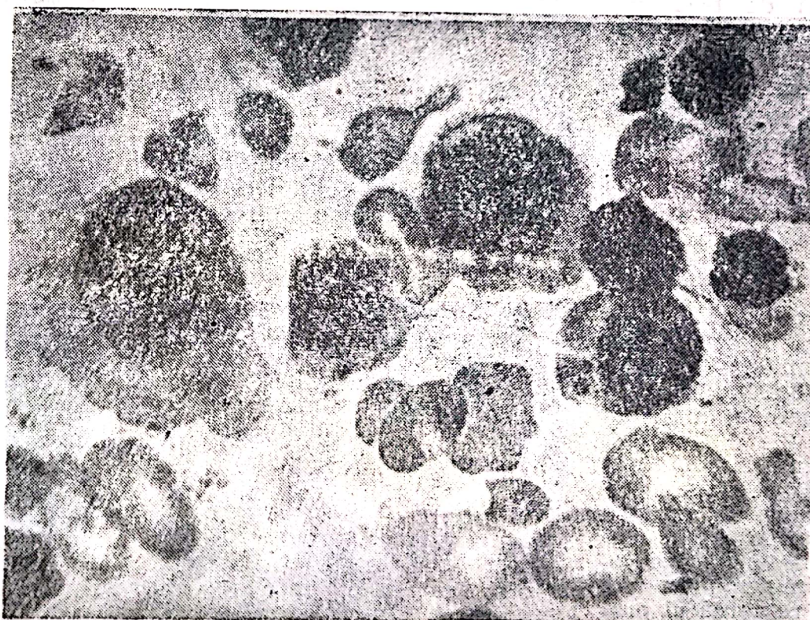


Fig. 75. — Aspect al frotiului de măduvă osoasă în *maladia Cooley*. Același aspect de hiperplazie eritroblastică alături de prezența de hematii hipocrome, cu marcate anomalii de formă („în rachetă”, schizocite, anulocite). În partea dreaptă a imaginii, doi eritroblaști în mitoză, conținînd corpi Jolly. În stînga un proeritroblast.

nea neconjugată), deși deseori (ca și în alte anemii hemolitice cronice), poate fi normală. Rezistența globulară este crescută, așa cum s-a arătat. Semnul biochimic cel mai important pentru diagnostic rezidă însă în prezența hemoglobinei fetale, în proporții variabile între 20 și 90% din total, cu creșterea simultană a fracțiunii A_2 (fracțiunea A_1 lipsește complet în forma β^0).

4.2.5.5. Explorare izotopică

Explorarea izotopică cu ^{59}Fe evidențiază eritropoieza ineficace, tradusă prin fixarea rapidă a fierului în mășuvă cu incorporare eritrocitară lentă și redusă. Studiile cu ^{51}Cr evidențiază scurtarea duratei de viață a eritrocitelor.

4.2.5.6. Evoluție, complicații, prognostic

Beta-talasemia majoră este una dintre cele mai grave anemii hemolitice constituționale cu evoluție progresivă și exitus în prima sau a doua decadă de viață (cu unele excepții).

Terapia transfuzională iterativă cu menținerea valorilor hemoglobinei peste 9—10 g/100 ml a ameliorat prognosticul, permițând supraviețuiri pînă în a treia decadă de viață, în condițiile unei creșteri staturo-ponderale normale, a minimalizării dismorfiei faciale și splenomegaliei, însă cu riscul dezvoltării hipersiderozei viscerale cu multiplele sale complicații. Cauzele de moarte sînt de obicei insuficiența hepatică și cardiacă.

Dintre complicațiile evolutive se pot cita: infecții trenante, recidivante, fracturi patologice, pusee de pericardită benignă recidivantă, semne de hipersplenism (leuco- și trombocitopenie), compresia organelor abdominale, litiază biliară, ulcere de gambă, hepatită cu virus B, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă.

4.2.5.7. Tratament

Mijloacele și obiectivele terapiei în boala Cooley sînt următoarele:

1 — menținerea valorilor hemoglobinei la valori de peste 9—10 g/100 ml prin transfuzii repetate;

2 — evitarea hipersiderozei prin medicația chelatoare de fier (Desferal);

3 — splenectomia, în cazul în care splina din hematopoietică devine hemolitică, fapt ce poate fi demonstrat prin coeficientul transfuzional de peste 2*, precum și prin mijloace izotopice;

4 — tratamentul complicațiilor cardiace (repauș, terapie digitalică, diuretice, oxigen);

5 — terapia hormonală, substitutivă, a tulburărilor endocrine (ex.: administrare de insulină în diabet);

6 — tratamentul insuficienței și cirozei hepatice sau litiazei biliare;

7 — administrarea periodică de vitamină B_6 și acid folic pentru compensarea carenței determinate de consumul excesiv prin hiperpla-

* Coeficient transfuzional =
$$\frac{\text{necesar transfuzional (în ml/kg/an)}}{\text{consum teoretic (350 ml/kg/an)}}$$

zia eritroblastică. Asocierea vitaminei E diminuează hemoliza (în cazul carenței de tocoferol), iar administrarea de vitamină C majorează eliminarea urinară de fier sub tratament chelator ;

8 — în scop profilactic se urmărește depistarea heterozigoților din familiile bolnavilor și recomandarea evitării căsătoriilor între heterozigoți.

4.2.6. Beta-talasemia minoră

Sub numele de beta-talasemie minoră (formă heterozigotă a talasemiei beta), tind să fie incluse două varietăți ale bolii, distincte din punct de vedere clinic, întrucât numai una din ele este simptomatică. Este vorba de :

a) β -talasemia minoră propriu-zisă (cunoscută clasic ca boala Rietti-Greppi-Micheli) și

b) β -talasemia „minimă“ (așa-numita trăsătură talasemică sau microcitară Silvestroni-Bianco, formă clinic asimptomatică).

a) Beta-talasemia minoră propriu-zisă are aspectul clinic, radiologic și hematologic al unei anemii Cooley atenuate. Anemia, totdeauna hipocromă, este moderată și prezintă aceleași anomalii de morfologie eritrocitară. Sideremia este normală, ceea ce constituie aspectul obișnuit al formelor heterozigote de talasemie beta. Dacă însă se asociază o carență de fier, sideremia poate fi scăzută, ceea ce, alături de anemia cu aspect hipocrom, antrenează frecvent dificultăți sau erori de diagnostic. Posibilitatea de confuzie cu anemia hipocromă prin carență de fier este cu atât mai mare, cu cât prezența unei carențe reale de fier în asocierea unei beta-talasemii minore, împiedicând sinteza lanțurilor alfa ale globinei, diminuează fracțiunea de Hb A₂ și face diagnosticul hemoglobinoferetic și mai greu. Corectarea carenței de fier asociate va permite descoperirea hemoglobinoferetică a bolii reale prin creșterea A₂, în timp ce continuarea eronată a terapiei cu fier a unei presupuse anemii feriprive va conduce la un eșec terapeutic (terapia cu fier este nu numai ineficace, ci și contraindicată). În beta-talasemia minoră, alături de creșterea electroforetică a fracțiunii de hemoglobină A₂, crește și fracțiunea de Hb F (până la 10—30%).

b) Beta-talasemia minimă, boală clinic asimptomatică, are expresivitate hematologică exclusivă (trăsătură talasemică). Anemia este moderată și microcitară (uneori hemoglobina este normală, în timp ce numărul de hematii este normal sau crescut chiar). Aspectul microcitar justifică numele de microcitemie Silvestroni-Bianco. Deși pe frotiu hematiile sînt hipocrome (palide, translucide), hipocromia în sens strict este discretă sau poate lipsi, întrucît CHEM-ul (definitiv pentru hipocromie) poate fi normal sau ușor scăzut.

Sideremia este totdeauna normală, exceptînd cazul carenței de fier asociate, în care aspectul devine similar formei minore (vezi anterior). Bilirubina este și ea de obicei normală. Reticulocitele sînt normale. Rezistența globulară este crescută.

Frotiul de sînge periferic (fig. 76) este cel care orientează diagnosticul, evidențiind anomalii morfologice eritrocitare similare formei homozigote : anizocitoză, poikilocitoză, anulocite, celule „în țintă“. Leptocitoza este constantă, ca în toate formele de talasemie. Hemoglobino-

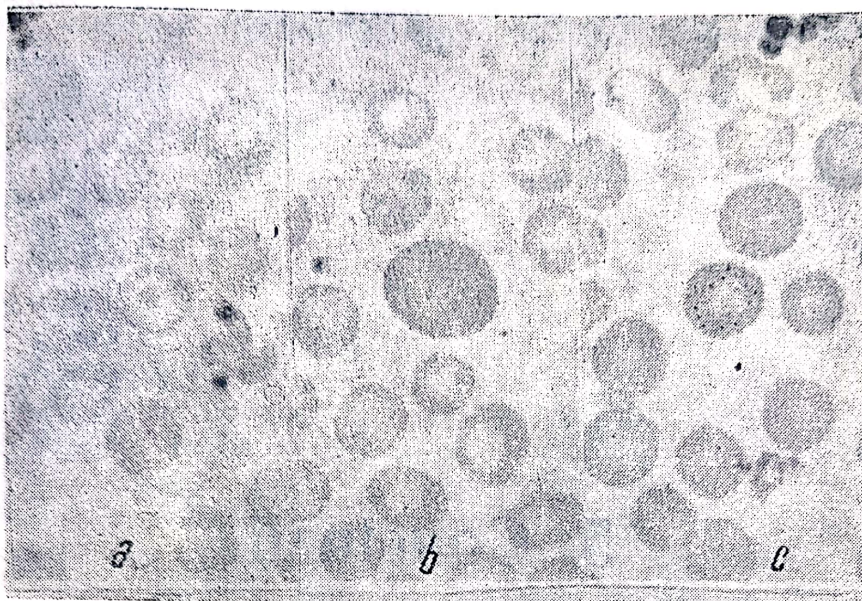


Fig. 76. — *Talasemia minoră*. Singe periferic Colorație M.G.G. ($\times 3200$). Trei aspecte caracteristice: a) eritrocite „în țintă” și eritrocite hipocrome; b) un eritrocit policromatofil (reticulocit); c) un eritrocit cu punctații, bazofile. Aceste trei aspecte sugerează diagnosticul de talasemie minoră, care este confirmat de electroforeza hemoglobinei (creșterea Hb A₂).

foreza confirmă diagnosticul, evidențiind creșterile de Hb F (până la 4—10%, deși aceasta poate lipsi) și mai ales creșterea fracțiunii de Hb A₂, care este caracteristică și constantă, la valori însă nu prea mari, de ordinul 7—8% (valori normale la adult : maximum 3,5%).

4.2.7. Forma „intermedia” de beta-talasemie

Este o formă de gravitate intermediară între forma majoră și forma minoră. Din punct de vedere genetic, unii autori consideră că este vorba de o formă homozigotă moderată, în timp ce alții socotesc că este o β -talasemie heterozigotă, asociată cu o genă heterozigotă a unei alte variante talasemice, cum ar fi talasemia β - δ sau talasemia cu hemoglobina Lepore. Taboul clinic se rezumă la paloare, icter, splenomegalie și, mai ales, anomalii osoase, care determină o dismorfie facială cu aspect grotesc. Dezvoltarea somatică și sexuală sînt normale. Valorile hemoglobinei se situează în jurul a 7—8 g/100 ml. Transfuziile nu sînt de regulă necesare pentru menținerea nivelelor hemoglobinei, efectul lor traducîndu-se în special în diminuarea anomaliilor osoase și dismorfiei faciale, care pune deseori probleme de ordin estetic și psihologic. Întrucît hiperplazia eritroblastică medulară este foarte importantă, administrarea de acid folic poate fi necesară pentru acoperirea carenței ce rezultă din consumul excesiv. În formele cu hipersplenism secundar, poate fi necesară splenectomia.

5. Concluzii

1. Varianta majoră de anemie hipocromă la sugar și copil o constituie anemia hiposideremică.

2. Etiologic, anemia hipocromă hiposideremică este legată în special, la sugar și copilul mic, de carența marțială (carența de aport, nutrițională). Sub acest aspect ea este în corelație cu cea mai răspândită carență pe glob la ora actuală, conform datelor OMS. Importanța practică rezidă și în faptul că anemia hipocromă hiposideremică prin carență marțială este cea mai frecventă boală hematologică a sugarului și copilului mic, reprezentând aproape 90% din totalul anemiilor copilului.

3. Progresele recente în hematologie — legate în special de cinetica fierului în organism la diverse vârste, de aspectele biochimice, hematologice și clinice ale carenței de fier în funcție de stadiile după gravitate ale acesteia — permit o mai bună înțelegere a datelor raționale ale diagnosticului clinic și hematologic, ale profilaxiei și terapiei anemiei hipocrome hiposideremice carentiale.

4. Diagnosticul anemiei hipocrome hiposideremice carentiale este relativ ușor, pe baze anamnestice, de examen clinic obiectiv și — îndeosebi — pe baza unor examene hematologice simple: dozarea concentrației Hb sanguine + hematocrit + număr de hematii în sângele periferic + frotiul de sânge periferic. Aceste examene permit și un screening hematologic simplu, aplicabil categoriilor de populație pediatrică de risc maxim (sugarul și copilul mic, îndeosebi cei cu greutate scăzută la naștere; pubertatea și adolescența, în special la sexul feminin).

5. Profilaxia anemiei hipocrome hiposideremice prin carență marțială este legată de principiile de alimentație rațională la sugar și copilul mic (favorizarea alimentației naturale, diversificarea în momentul epuizării depozitelor: după vârsta de 4—5 luni la sugarul cu greutate la naștere normală, diversificare cu alimente bogate în proteine esențiale și fier, cu biodisponibilitate superioară a acestora, în special alimente de origine animală, dietă normocalorică echilibrată după perioada de sugar). Profilaxia medicamentoasă este rezervată unor cate-

gorii speciale de sugari și copii (prematuri, sugari cu greutate scăzută la naștere, sindroame de malabsorbție, pierderi menstruale exagerate la pubertate la fete).

6. Anemia hipocromă hiposideremică prin carență nutrițională beneficiază de o terapie relativ simplă și necostisitoare: terapia marțială prelungită până la completarea depozitelor de fier ale organismului, terapie ale cărei principii raționale trebuie cunoscute de toți pediatrii.

7. Carența nutrițională de fier nerecunoscută și netratată prompt poate avea consecințe severe, de durată, asupra evoluției copilului; reamintim doar deficitul imunitar secundar, care predispune la evoluția gravă și recurentă a infecțiilor, ca și consecințele nefavorabile asupra dezvoltării somatice și neuropsihice ale copiilor carențați.

8. Anemiile hipocrome hiposideremice prin deperdiție cronică de sine constituie o varietate etiologică responsabilă de majoritatea acestor anemii la copilul mare. Se subliniază necesitatea investigațiilor pentru stabilirea sediului sîngerării și a cauzelor care o determină, ca și a metodelor de terapie etiologică, care au importanță terapeutică majoră. Terapia marțială este un adjuvant prețios al măsurilor etiologice, vizînd corectarea anemiei și restabilirea depozitelor de fier ale organismului.

9. Anemiile hipocrome prin deturnarea fierului (blocarea fierului în SRE în infecții cronice, inflamații cronice și neoplazii, sechestrarea focală, extravasculară a fierului ca în HPE, sindromul Goodpasture, HPN) precum și acelea realizate prin tulburări de absorbție și transfer ale fierului, deși au o pondere numerică mult mai mică, au importanță pentru că au permis lămurirea unor importante aspecte de metabolism al fierului, în condiții normale și patologice.

10. Anemiile hipocrome hipersideremice (sindroamele talasemice și anemiile sideroblastice) au valoare pentru practica pediatrică, îndeosebi sub raportul diagnosticului diferențial cu anemiile hipocrome hiposideremice prin carență marțială, varianta majoră etiologică. Și în condițiile epidemiologice ale țării noastre, beta-talasemia, forma minoră, constituie entitatea majoră cu care anemia hipocromă hiposideremică prin carență marțială poate fi confundată, de unde apare necesitatea cunoașterii sale aprofundate.

Bibliografie

1. BADUAL J., CALDERA R. — L'anémie ferriprive. Le point de vu du pédiatre, *Ann. de pédiat.*, vol. 29, nr. 4, 1982, p. 235—241.
2. BERCEANU ȘT. — Anemiile. În: „Hematologie clinică” (sub red. Berceanu Șt.), Edit. medicală, București, 1977, p. 231—237.
3. BERCEANU ȘT. — Clasificarea etiopatogenică a anemiilor hemolitice. În: „Hematologie clinică” (sub red. Berceanu Șt.), Edit. medicală, București, 1977, p. 231—237.
4. BERNARD J., LEVY J.P. — Abrégé d'Hématologie, ediția a 3-a, Masson. Paris-New York-Barcelone-Milan, 1976.
5. BERNARD J., LEVY J.P., VARET B. — Hématologie, Flammarion Médecine-Science, Paris, 1976, p. 301—433.
6. BESSIS M. — Blood smears reinterpreted. Springer International, 1977.
7. BETKE K. — Iron Deficiency in Children. În: „Iron Deficiency”, Academic Press, Londra-New York, 1970, p. 519.
8. BUNN H. FRANKLIN — cap. 313: „Anemia associated with chronic systemic disorders”, în K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Petersdorf, J.D. Wilson (sub red.) „Harrison's Principles of Internal Medicine”, ed. a 9-a, Mc Graw-Hill International Book Co., Tokyo, 1980, p. 1 530—1533.
9. BUNN H. FRANKLIN — cap. 315: „Disorders of the hemoglobin structure, function and synthesis”, în: K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Petersdorf, J.D. Wilson (sub red.): „Harrison's Principles of Internal Medicine”, ed. a 9-a, Mc Graw Hill International Book Co., Tokyo, 1980, p. 1 546—1555.
10. BUNN H. FRANKLIN — cap. 53: „Pallor and anemia” În: K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Petersdorf, J.D. Wilson (sub red.): „Harrison's Principles of Internal Medicine”, ed. a 9-a, Mc Graw Hill International Book Co., Tokyo, 1980, p. 262—272.
11. BUTOIANU ELENA, NICOARĂ ȘT. — cap. 6.1. „Anemia feriprivă” În: R. Păun (sub red.) „Terapeutica medicală”, vol. III, Edit. medicală, București, 1982, p. 15—18.
12. CONDACSE A., RADULESCU I., CAROLE T. — Porfiriile, Edit. medicală, București, 1970.
13. CROSBY W.H. — Curent conception in nutrition: Who needs iron?, *N. Engl. J. Med.*, 297: 543, 1977.
14. DOMMERGUES J.P., BRETON M.P., DUCOT B., YVART J., ROSSIGNOL C., TECHERNIA G. — Carence en fer chez le nourrisson. Étude des facteurs de risque. *Arch. Fr. Pédiat.*, 1984, 41, 623—627.
15. ERSLEV A.J., GABUZDA TH. G. — Pathophysiology of Hematologic Disorders. În: „Pathologic Physiology” (sub red. Sodeman W. și Sodeman Th), ed. a VI-a, W.B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1979, p. 587—770.
16. FINCH C.A. — Iron Metabolism. *Nutrition Today*, Summer, 1969, 2.
17. FINCH C.A., HUEBERS H. — Perspectives in Iron Metabolism. *The New England Journal of Medicine*, 1982, 306, 35, 1 520—1 528.

18. FOMON S.J. — Infant nutrition, ed. a 2-a, Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1974.
19. FRANSSON G.B., LÖNNERDAL B. — Iron in human milk. *J. Pediatr.*, 1980, 96, 380—384.
20. FREYCON F., POUYAN G. — Anémies carentielles nutritionnelles de cause rare : déficit en cuivre, en vitamine E. *Ann. Pédiat.*, 1982, 29, 265—270.
21. GEORMĂNEANU M., WALTER-ROȘIANU ANNELIESE, BĂDULESCU MICAELA subcap. 1.1.3.4 : „Aportul de minerale” în M. Geormăneanu (sub red.) : „Tratat de Pediatrie”, vol. II, Edit. medicală, București, 1984, p. 34—39.
22. GEORMĂNEANU MIRCEA (sub red.) — Pediatrie, vol. 2, Edit. medicală, București, 1984.
23. GEORGESCU L., MANESCU N., ROMOȘAN I. — Nefropatiile glomerulare, p. 242—246, Edit. Facla, Timișoara, 1983.
24. GRIGORIU G., ANTONESCU MONICA. — Anemiile hipocrome. În : „Hematologie clinică” (sub red. Berceanu Șt.), Edit. medicală, București, 1977, p. 408—421.
25. GROSSMANN P., PLENERT W. — Pädiatrie, Band I, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1984.
26. HEINRICH H.C., GABBE E.E. — Hemoglobin-iron for the prophylaxis and treatment of iron deficiency. Dose schedules calculated from the measured dose. Relationship of hemoglobin — iron bioavailability. *Klin. Wochenschrift*, 1977, 55, p. 1043—1049.
27. HEINRICH H.C., GABBE E.E., KUGLER G., PFAU A.A. — Nahrungseisen Resorption aus Schweine, Fleisch-Leber und, Hämoglobin bei Menschen mit normalen und erschöpften Eisenreserven. *Klin. Wochenschrift*, 1979, 49, 819—825.
28. KONDI K. — Laboratorul clinic — Hematologie, Edit. medicală, București, 1981, p. 11—61.
29. LANZKOWSKY PH. — Pediatric hematology-Oncology. Mc Graw-Hill Book Company, New York, St. Louis, San Francisco, London, Paris, 1980.
30. LANGERMEERSCH VAN L. — La biodisponibilité du fer : conséquences alimentaires et thérapeutique, *Méd. infantile*, 1983, 90, 7, 827—832.
31. LEE G. RICHARD, WINTROBE M.M., BUNN H. FRANKLIN — cap. 310 : „Iron-deficiency anemia and sideroblastic anemia” în K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Petersdorf, J.D. Wilson (sub red.) „Harrison's Principles of Internal Medicine”, ed. a-9-a, Mc Graw Hill International Book Co., Tokyo, 1980, p. 1514—1518.
32. LÖNNERDAL B., KEEN C.L., FRANSSON G.B., HAMBRAEUS L., HURLEY S.L. — New perspectives on iron supplementation of milk, *J. Pediatr.*, 1980, 96, 242—249.
33. MAIORESCU M., IACOB CONSTANȚA, STAMATE M. — subcap. 1.1.6.4. „Fierul” în M. Maiorescu (sub red.) „Tendințe moderne în Pediatrie”, Edit. medicală, București, 1982, p. 72—73.
34. MAIORESCU M. (sub red.) — Tendințe moderne în pediatrie, Edit. medicală, București, 1982.
35. MUNTEANU N. — Anemiile sideroblastice. În „Hematologie clinică” (sub red. Berceanu Șt.), Edit. medicală, 1977, 357—372.
36. NICOLAU I., GOLDIȘ GH. — Anemiile hemolitice la copii. — Edit. Academiei R.P.R., București, 1962, p. 23—31, p. 142—158.
37. ORSINI A., BERNARD P.J., PERRIMOND H. — Etude isotopique par le radiochrome 51 et le radiofer 59 dans le syndrome de Von Jaksch Luzet (anémie avec myélémie des nourrissons rachitiques), *Pédiatrie*, 1968, 23, 17.
38. ORSINI A., SEBBAH CL. — Anémies hypochromes. În : „Pédiatrie” mise à jour (sub red. Debré R., Lelong M.), Ed. Flammarion, Paris, 1976, 1950—1954.
39. ORSINI A., VOVAN L. — Physiologie et physiopathologie des globules rouges. În : „Pédiatrie” mise à jour, 1976 (sub red. Debré R., Lelong M.), Ed. Flammarion, Paris, 1976, p. 143—145.
40. PLENERT W. — Richtlinien für die Säuglingsernährung. I. Empfehlungen für die Zusammensetzung einer adaptierte Nahrung, *Kinderärztl. Prax.*, 1979, 1, 11—26.
41. PLENERT W. — Richtlinien für die Säuglingsernährung. II. Empfehlungen für die Zusammensetzung von Folgenahrung und Beikost, *Kinderärztl. Prax.*, 1982, 2, 49—71.
42. POPESCU VALERIU, ARION C. — Malnutriția sugarului și copilului mic, Edit. medicală, București, 1982.

43. POPESCU VALERIU, BALAN ANGELA, IEREMIA-POBORAN VERONICA, ARION C., GEORGESCU MARIA — Manifestări neurologice în talasemia majoră. Comunicare la al 3-lea Congres Național de Pediatrie, București, 8-10.V.1974.
44. POPESCU VALERIU, BALAN ANGELA, IEREMIA-POBORAN VERONICA, ARION C., GEORGESCU MARIA, GOLDIȘ GH. Jr., CALCAIANU GH. — Manifestări musculare în talasemia majoră. Comunicare la al 3-lea Congres Național de Pediatrie, București, 8-10.V.1974.
45. POPESCU VALERIU, DRAGOMIR D., ARION C. — Hematologie și Oncologie pediatrică, curs litografiat, Litografia IMF, București, 1982.
46. POPESCU VALERIU, ARION C., DRAGOMIR D. — Hipo- și hypervitamineze la copil. *Pediatria (Buc.)*, 1983, 4, 32, 289-320.
47. PREDESCU C., BRATU V. — Hemoglobinopatiile. In: „Hematologie clinică” (sub red. Berceanu St.), Edit. medicală, București, 1977, p. 256-276.
48. PREDESCU C., BRATU V. — Sindroamele talasemice. In: „Hematologie clinică” (sub red. Berceanu St.), Edit. medicală, București, 1977, p. 277-290.
49. RUSESCU A., BALAN ANGELA, POPESCU VALERIU, POP M. — Anemia hipocromă a sugarului. Diagnostic și forme clinice, *Pediatria*, 1964, vol. XIII, nr. 1, p. 11-18.
50. SAARINEN U.M. — Need for iron supplementasion in infant on prolonged breast feeding. *J. Pediat.*, 1978, 93, 177-180.
51. SARAGEA M. (sub redacția): Fiziopatologie vol. 2, Editura Academiei R.S.R., București, 1982, p. 1170-1188.
52. SCHAISON G., GRAMER PH., TOBELEM G. — Les anémies par carence martiale. Le point de vu de l'hématologiste, *Ann. de pédiat.*, vol. 29, nr. 4, 1982, p. 243.246.
53. TCHERNIA G., BLOT I., REY A., PAPIERNIK E. — Carences maternelles en fer et folates. Répercussions sur le nouveau-né, *Ann. Pédiat.*, 1982, 29, 276-280.
54. TEODORESCU EXARCU I., BADIU GH. — Elemente figurate ale singelului. p. 105-321, în: Teodorescu Exarcu I. (sub redacția) — Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii, Edit. Medicală, București, 1984.
55. VASSAL G. — Traitement de l'anémie hypochrome par carence martiale du nourrisson, *La méd-infant.*, nr. 4, 1984, p. 385-389.
56. VASILIU G., GEORMĂNEANU M. — Ghid de nutriție și alimentație în pediatrie, Edit. medicală, București, 1984.
57. VAUGHAN V.C., Mc KAY R.J., BEHRMAN R.E. — Nelson textbook of pediatrics, Eleventh edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-Londra-Toronto, 1979, p. 1363-1394.
58. VILCU A. — „Eritrocitul”, Edit. medicală, București, 1977.
59. VILCU A. „Eritrocitul”, Edit. medicală, București, 1977, cap. 6: „Metabolismul fierului”, p. 327-366.
60. VOICULESCU I. — Actualități în problema hemoglobinelor anormale. In: „Actualități în hematologie” (sub red. Popa George), Edit. Junimea, Iași, 1980, p. 99-118.
61. VOVAN L., PERRIMOND H. — Exploration biologiques des globules rouges. In: „Pédiatrie” mise à jour, 1976 (sub red. Debré R., Lelong M.), Ed. Flammarion, Paris, 1976, p. 1945-1950.
62. WEATHERHALL D.J., CLEGG J.B. — The Thalassemia Syndromes, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1972.
63. WEIPPL G. — Eisenmangel. *Msch. Khk.*, 1976, 124, 271-275.
64. WEIPPL G., ADER G. — Häufigkeit von Eisenmangel und Eisenmangelanämie im Kindesalter, *Paediat. Paedol. (suppl.)*, 1977, 12, 401-403.
65. WINTROBE M.M. — Clinical Haematology, ed. a VI-a, Lea & Febiger, Philadelphia, 1967, p. 66.
66. ZITTOUN J., BLOT I., HILL C., ZITTOUN R. et al. — Iron supplements versus placebo during pregnancy: its effects on iron and folate status on mothers and newborns, *Ann. Nutr. Metab.*, 1983, 27, 320-327.
67. ZUCKER C. și colab. — Bone marrow erythropoiesis in the anemia of infection, inflammation and malignancy, *J. Clin. Invest.*, 53: 1132, 1974.
68. * * * — Committee on Nutrition Iron supplementation for infants, *Pediatrics*, 1976, 58, 765-768.

Redactor : Dr. EMIL CAPRARU
Tehnoredactor : VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar: 11.III.1985
Format : 16/70X100
Hirtle : Scris I A 70X100/72
Coli tipar : 12



Tiparul executat la I.P. „Informația”

Tip. Alexandria. Comanda 25067